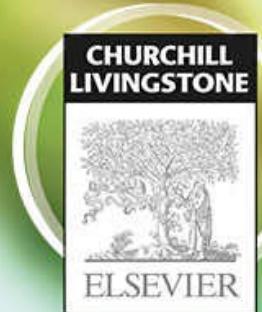


Bioquímica Clínica

TRADUÇÃO DA 5^a EDIÇÃO

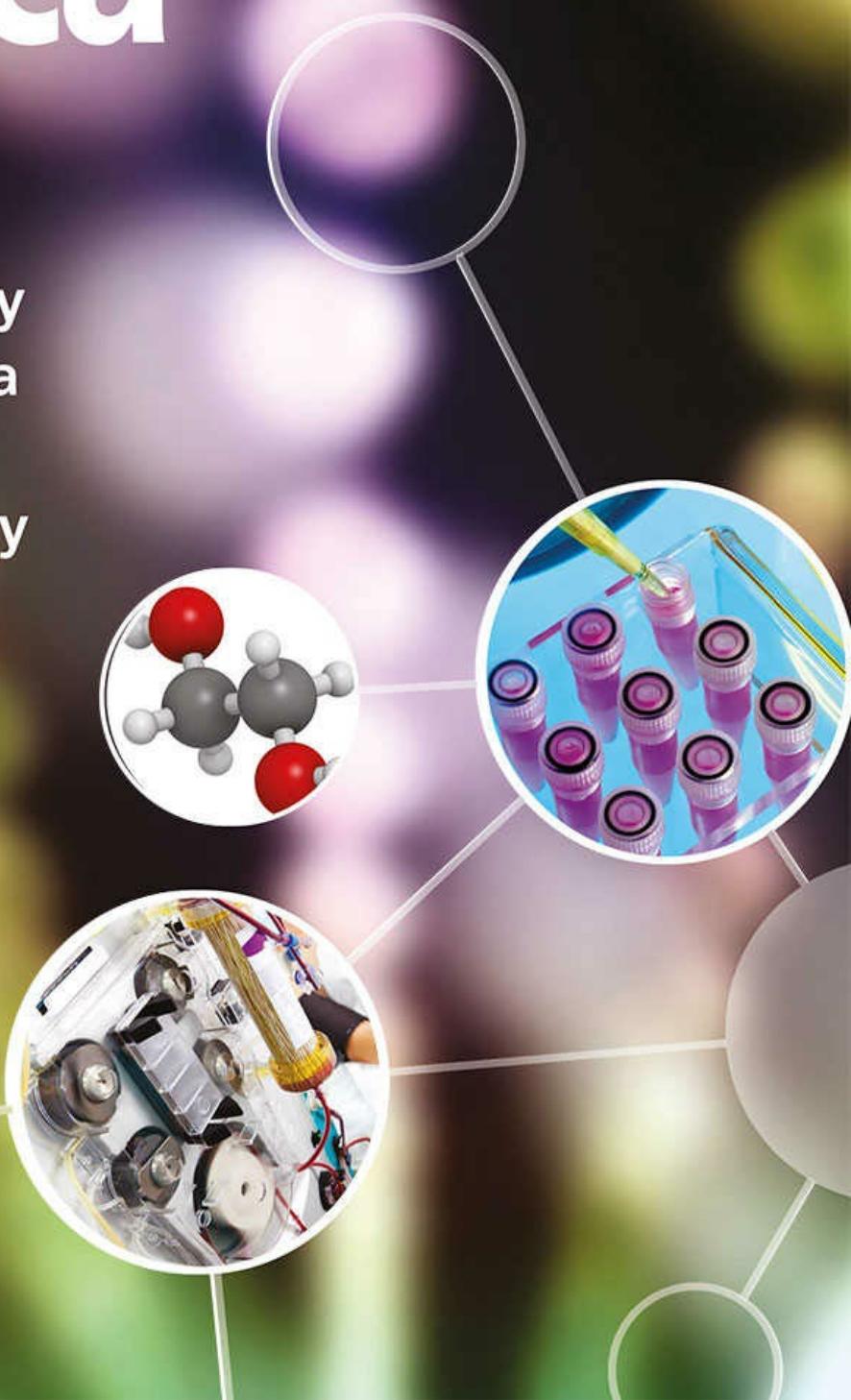
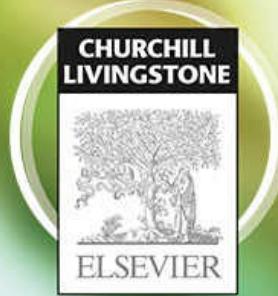
Allan Gaw
Michael J Murphy
Rajeev Srivastava
Robert A Cowan
Denis St J O'Reilly



Bioquímica Clínica

TRADUÇÃO DA 5^a EDIÇÃO

Allan Gaw
Michael J Murphy
Rajeev Srivastava
Robert A Cowan
Denis St J O'Reilly



Bioquímica Clínica

TRADUÇÃO DA 5^a EDIÇÃO

UM TEXTO ILUSTRADO E COLORIDO

Allan Gaw MD PhD FRCPath FFPMM PGCertMedEd

Professor and Director

Northern Ireland Clinical Research Facility

Belfast, UK

Robert A Cowan BSc PhD

Formerly Lecturer in Pathological Biochemistry

Department of Pathological Biochemistry

University of Glasgow

Glasgow, UK

Michael J Murphy FRCP Edin FRCPath

Clinical Reader in Biochemical Medicine

University of Dundee

Dundee, UK

Denis St J O'Reilly MSc MD FRCP FRCPath

Formerly Consultant Clinical Biochemist

Department of Clinical Biochemistry

University of Glasgow

Glasgow, UK

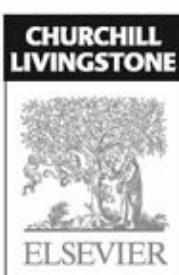
Rajeev Srivastava MS, FRCS, FRCPath

Consultant Clinical Biochemist

NHS Greater Glasgow & Clyde,

Glasgow, UK

Ilustrações de Cactus Design and Illustration, Robert Britton, Richard Tibbitts e dos autores



© 2015 Elsevier Editora Ltda.

Tradução autorizada do idioma inglês da edição publicada por Saunders – um selo editorial Elsevier Inc.

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.

Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

ISBN: 978-85-352-7799-9

ISBN (versão eletrônica): 978-85-352-8274-0

Copyright © 2014 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Ltd.

This edition of Clinical Biochemistry, 5th edition by Allan Gaw, Michael J Murphy, Rajeev Srivastava, Robert A Cowan and Denis St J O'Reilly is published by arrangement with Churchill Livingstone, Elsevier Ltd.

Estrategista de Conteúdo: Jeremy Bowes

Especialista em Desenvolvimento de Conteúdo: Fiona Conn

Gerente de Projeto: Srividhya Vidhyashankar

Direção de Design: Christian Bilbow

Produção digital: Freitas Bastos

ISBN: 978-1-4557-0418-7

Capa

Studio Cream Cracker

Editoração Eletrônica

WM Design

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, 111 – 16º andar
20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, 753 – 8º andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente

0800 026 53 40

atendimento1@elsevier.com

Consulte nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site
www.elsevier.com.br

Como as novas pesquisas e a experiência ampliam o nosso conhecimento, pode haver necessidade de alteração dos métodos de pesquisa, das práticas profissionais ou do tratamento médico. Tanto médicos quanto pesquisadores devem sempre basear-se em sua própria experiência e conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos neste texto. Ao utilizar qualquer informação ou método, devem ser criteriosos com relação a sua própria segurança ou a segurança de outras pessoas, incluindo aquelas sobre as quais tenham responsabilidade profissional.

Com relação a qualquer fármaco ou produto farmacêutico especificado, aconselha-se o leitor a cercar-se da mais atual informação fornecida (i) a respeito dos procedimentos descritos, ou (ii) pelo fabricante de cada produto a ser administrado, de modo a certificar-se sobre a dose recomendada ou a fórmula, o método e a duração da administração, e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base em sua experiência pessoal e no conhecimento de seus pacientes, determinar as posologias e o melhor tratamento para cada paciente individualmente, e adotar todas as precauções de segurança apropriadas.

Para todos os efeitos legais, nem a Editora, nem autores, nem editores, nem tradutores, nem revisores ou colaboradores, assumem qualquer responsabilidade por qualquer efeito danoso e/ou malefício a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade, negligência etc. de produtos, ou advindos de qualquer uso ou emprego de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no material aqui publicado.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

B

5.ed.

Bioquímica clínica / allan ... [et al.] ; tradução Márcio Luis Acencio ... [et al.]. - 5. ed. -

Rio de Janeiro : Elsevier, 2015.

il. ; 27 cm.

Tradução de: Clinical biochemistry, 5th edition

Inclui índice

ISBN 978-85-352-7799-9

1. Bioquímica clínica. I. Allan. II. Título.

14-17832

CDD: 612.015

CDU: 612.015

17/11/2014 17/11/2014



Edição digital: abril 2015

Arquivo ePub produzido pela **Simplíssimo Livros**

Revisão Científica

REVISÃO CIENTÍFICA

Rodrigo Cardoso de Oliveira

Professor Associado do Departamento de Ciências Biológicas da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo
Coordenador do Centro Integrado de Pesquisa I da Faculdade de Odontologia de Bauru-USP.

TRADUÇÃO

Márcio Luis Acencio

Bacharel em Ciências Biológicas (Modalidade Médica) pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Mestre em Biotecnologia pela Universidade de São Paulo (USP)

Doutor em Ciências Biológicas (Genética) pela Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Pós-doutorando vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada da UNESP

Mariana Paranhos Stelling

Graduação em Ciências Biológicas – Modalidade Médica

Mestrado em Bioquímica

Doutorado em Ciências Morfológicas, tudo pela UFRJ.

Marina Quádrio Raposo Branco Rodrigues

Bacharel em Bioquímica pela Universidade Federal de Viçosa/Brasil

Mestre em Bioquímica Agrícola pela Universidade Federal de Viçosa/Brasil

Doutoranda em Bioquímica e Imunologia pela Universidade Federal de Minas Gerais/Brasil

Pedro Setti Perdigão

Doutor em Farmacologia pela UFRJ

Prefácio à 5^a edição

O tempo flui. Ao apresentarmos a quinta edição de nosso Texto Ilustrado e Colorido, somos lembrados de que acabamos de ultrapassar outra marca em nossa jornada que se iniciou há 20 anos, quando fomos convidados a produzir um novo livro-texto em Bioquímica Clínica pela Churchill Livingstone. Aquele livro, em suas várias edições e traduções, vendeu mais de 50.000 cópias. Devido a esse sucesso, ao escrever uma nova edição, nós nos deparamos com a combinação de desafios de preservar o que funciona, enquanto atualizamos o que se tornou defasado e incluímos pela primeira vez novo conteúdo importante. Esses desafios foram enfrentados e enquanto cada página dessa edição foi atualizada, nós acreditamos ter preservado a essência do livro que fez tanto sucesso entre leitores ao redor do mundo.

Algumas seções do livro receberam muito mais atenção que outras, com ajustes pequenos em alguns dos conteúdos de duas páginas e partes completamente novas em outros assuntos, tais como infarto agudo do miocárdio, distúrbios gastrointestinais, osteoporose, proteinúria, metais traço e pediatria.

Nesta edição, nós nos despedimos de dois membros de nosso time de autores original – Professores Jim Shepherd e Mike Stewart – que decidiram encerrar suas carreiras e aproveitar suas aposentadorias. No entanto, com as saídas, há chegadas, e é com muito prazer que damos as boas vindas ao Dr. Rajeev Srivastava. Rajeev é Consultor em Bioquímica Clínica em Glasgow e traz consigo a experiência de um especialista em nutrição e bioquímica pediátrica.

Escrever esta edição do livro foi tão desafiador e tão gratificante quanto as outras. Após esses primeiros 20 anos, nós aguardamos, com animação e vigor renovados, as possibilidades dos próximos 20.

Allan Gaw

Michael J. Murphy

Rajeev Srivastava

Robert A. Cowan

Denis St. J. O'Reilly

Prefácio à 1^a edição

A educação médica está se modificando; portanto, as ferramentas educacionais

que utilizamos também precisam mudar. Este livro foi projetado e escrito para aqueles que estudam Bioquímica Clínica pela primeira vez. Nós demos especial atenção aos fundamentos do assunto, enquanto cobrimos todos os tópicos encontrados em um curso de graduação em Bioquímica Clínica. O formato não é o de um livro-texto tradicional. Ao organizarmos os assuntos em unidades educativas de duas páginas, nós oferecemos ao estudante uma maneira prática e eficiente de assimilar os fatos necessários, e também apresentamos oportunidades para que ele solucione problemas e teste seus conhecimentos com estudos de caso. As *Notas clínicas* possibilitam o pensamento lateral a respeito de cada unidade e os quadros com resumos dos pontos principais podem ser utilizados pelo estudante para facilitar uma rápida revisão do texto.

O livro está dividido em quatro seções principais. *Introdução à bioquímica clínica* resume o conhecimento acerca do nosso assunto. Em *Bioquímica fundamental*, nós cobrimos as análises de rotina que formam o repertório básico da maioria dos laboratórios hospitalares. A seção de Endocrinologia cobre os testes de função da tireoide, adrenal, pituitária e das gônadas; e, em Exames especializados, nós discutimos análises menos requisitadas, mas também importantes.

Este livro conta com ilustrações e diagramas para concluir muitos pontos e estes devem ser tratados como integrais ao texto. Assume-se que o leitor tenha conhecimento básico de anatomia, fisiologia e bioquímica e que apresente interesse principal na Bioquímica Clínica do ponto de vista de um usuário e não de um profissional. Com esse objetivo, nós não cobrimos aspectos analíticos, com exceção de algumas ocasiões nas quais esses aspectos mostram relevância direta para a interpretação dos testes bioquímicos. O que tentamos fazer foi apresentar a Bioquímica Clínica como um assunto intimamente relacionado com a Medicina Clínica, enfatizando o uso apropriado dos testes bioquímicos e da correta interpretação destes em um cenário clínico.

Glasgow, 1995

**Allan Gaw,
Robert A Cowan
Denis St J O'Reilly
Michael J Stewart
James Shepherd**

Agradecimentos

As pessoas citadas a seguir ajudaram de diversas maneiras distintas na preparação das várias edições desse livro:

providenciando ilustrações, discutindo e sugerindo melhorias no manuscrito.

Bryan Adamson

Bill Bartlett

Sally Beard

Graham Beastall

Iain Boyle

Sharon Boyle

Kimberley Brown

Louise Brown

John Card

Sam Chakraverty

Brain Cook

Ellie Dow

Frances Dryburgh

Andy Duncan

Gordon Fell

Roy Fisher

Alan Foulis

Callum Fraser

Moira Gaw

Dairena Gaffney

Brian Gordon

Christina Gray

Helen Gray

David Halls

John Hinnie

Fiona Jenkinson

Jennie Johnston

Witsanu Kumthornthip

Kim Lim

Grace Lindsay

Greig Louden

Tom MacDonald

Jean McAllister
Neil McConnell
Derek McLean
Ellen Malcolm
Hazel Miller
Heather Murray
Brian Neilly
John Paterson
Nigel Rabie
Margaret Rudge
Naveed Sattar
Heather Stevenson
Ian Stewart
Judith Strachan
Mike Wallace
Janet Warren
Philip Welsby
Peter H. Wise
Helen Wright
Alesha Zeschke

Também devemos fazer uma menção especial a nossa equipe editorial e de *design* na Elsevier, pois este livro não teria sido escrito sem seu encorajamento e sábios conselhos.

Sumário

1 Introdução à bioquímica clínica

- 1 O laboratório de bioquímica clínica
- 2 O uso do laboratório
- 3 A interpretação dos resultados
- 4 Testes no local de atendimento
- 5 Intervalos de referência

2 Bioquímica fundamental

- 6 Balanço de fluidos e eletrólitos: conceitos e vocabulário
- 7 Balanço de água e sódio
- 8 Hiponatremia: fisiopatologia
- 9 Hiponatremia: avaliação e tratamento
- 10 Hipernatremia
- 11 Hiperpotassemia
- 12 Hipopotassemia
- 13 Terapia intravenosa de fluidos
- 14 Avaliação da função renal (1)
- 15 Avaliação da função renal (2)
- 16 Urinálise
- 17 Proteinúria
- 18 Insuficiência renal aguda
- 19 Insuficiência renal crônica
- 20 Ácido-base: conceitos e vocabulário
- 21 Desordens metabólicas ácido-base
- 22 Desordens ácido-base respiratórias e mistas
- 23 Transporte de oxigênio
- 24 Desordens ácido-base: diagnóstico e tratamento
- 25 Proteínas e enzimas
- 26 Imunoglobulinas
- 27 Infarto do miocárdio
- 28 Testes da função hepática

- 29 Icterícia
- 30 Doença hepática
- 31 Metabolismo da glicose e diabetes melito
- 32 Diagnóstico e monitoramento de diabetes melito
- 33 Cetoacidose diabética
- 34 Hipoglicemia
- 35 Regulação de cálcio e hipocalcemia
- 36 Hipercalcemia
- 37 Fosfato e magnésio
- 38 Doença óssea
- 39 Osteoporose

3 Endocrinologia

- 40 Controle endócrino
- 41 Testes funcionais dinâmicos
- 42 Função hipofisária
- 43 Desordens do crescimento e acromegalia
- 44 Patofisiologia da tireoide
- 45 Hipotireoidismo
- 46 Hipertireoidismo
- 47 Patofisiologia adrenocortical
- 48 Hipofunção do córtex adrenal
- 49 Hiperfunção do córtex adrenal
- 50 Função gonadal
- 51 Subfertilidade

4 Exames especializados

- 52 Avaliação nutricional
- 53 Suporte nutricional
- 54 Nutrição parenteral
- 55 A resposta metabólica a lesões
- 56 Transtornos gastrointestinais
- 57 Ferro
- 58 Zinco e cobre
- 59 Monitoramento farmacoterapêutico

- 60 Toxicologia
- 61 Intoxicação por metais
- 62 Álcool
- 63 Coma
- 64 Ascites e líquido pleural
- 65 Líquido cefalorraquidiano e outros fluidos corporais
- 66 Metabolismo das lipoproteínas
- 67 Distúrbios clínicos do metabolismo de lipídeos
- 68 Hipertensão
- 69 Câncer e suas consequências
- 70 Marcadores tumorais
- 71 Neoplasias endócrinas múltiplas
- 72 Hiperuricemia
- 73 Miopatia
- 74 Bioquímica nos idosos
- 75 Monitoramento fetal e diagnóstico pré-natal
- 76 Gravidez
- 77 Triagem pré-natal
- 78 Triagem de doenças no neonato
- 79 Bioquímica pediátrica
- 80 Erros inatos do metabolismo
- 81 Seleção de distúrbios hereditários

5 Comentários sobre casos clínicos

- 82 Comentários sobre casos clínicos

6 Recursos on-line

- 83 Recursos on-line

1 Introdução à bioquímica clínica

1 O laboratório de bioquímica clínicaa

Bioquímica clínica, patologia clínica e química clínica são nomes que se aplicam ao assunto desse livro, o ramo da medicina laboratorial no qual métodos químicos e bioquímicos são aplicados para o estudo de doenças (Fig. 1.1). Enquanto na teoria esse ramo abrange todos os estudos não morfológicos, na prática ele geralmente, mas não exclusivamente, se restringe a estudos do sangue e da urina devido à relativa facilidade de se obter tais amostras. Podem ser feitas análises em outros fluidos do corpo, no entanto, como o aspirado gástrico e líquido cefalorraquidiano. Testes de bioquímica clínica compreendem mais de um terço de todos os exames dos laboratórios hospitalares.

O uso de testes bioquímicos

Exames bioquímicos estão envolvidos, em graus variados, em todos os ramos da medicina clínica. Os resultados dos testes bioquímicos podem ser utilizados no diagnóstico e no monitoramento do tratamento. Testes bioquímicos também podem ser úteis na triagem de doenças ou na avaliação do prognóstico uma vez que o diagnóstico tenha sido realizado (Fig. 1.2). O laboratório de bioquímica está frequentemente envolvido em pesquisas sobre as bases bioquímicas de doenças e em testes clínicos de novos fármacos.

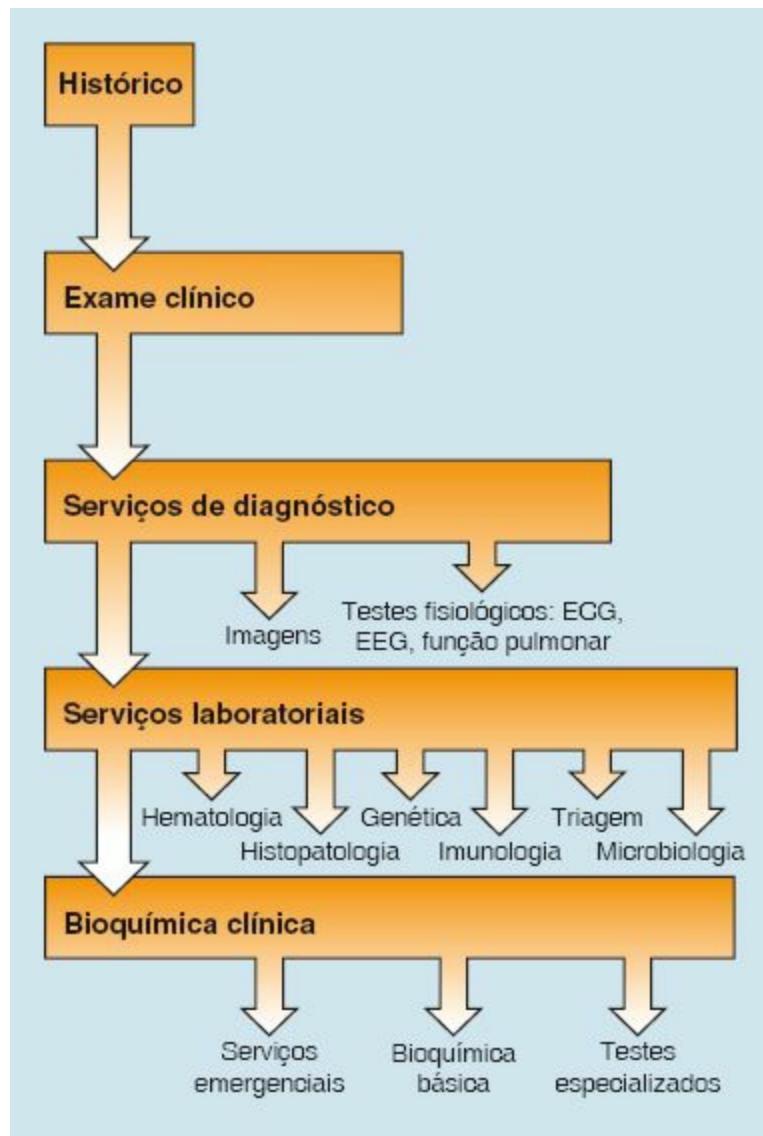


Fig 1.1 O papel da bioquímica clínica na medicina.

Bioquímica básica

Todo hospital disponibiliza serviços bioquímicos, mas não necessariamente nos mesmos níveis. Todos os laboratórios bioquímicos disponibilizam “análises básicas”, testes comumente requeridos que são úteis para muitos pacientes e com frequência (Tabela 1.1). O médico frequentemente requisita grupos específicos de exames, e a bioquímica clínica assume uma linguagem críptica própria à medida que os pedidos chegam na recepção do laboratório para “U & Es” (ureia e eletrólitos), “TFHs” (testes de função hepática) ou “gases no sangue”.

Exames especializados

Há uma variedade de especialidades dentro da bioquímica clínica (Tabela 1.1). Nem todo laboratório está equipado para realizar todos os exames bioquímicos

possíveis. Grandes departamentos podem servir de centros de referência onde exames menos requisitados são realizados. Para alguns exames necessários para o diagnóstico de doenças raras, pode haver apenas um ou dois laboratórios no país que ofereçam o serviço.

Tabela 1.1 **O repertório da bioquímica clínica**

Exames básicos de bioquímica

- Sódio, potássio e bicarbonato
- Ureia e creatinina
- Cálcio e fosfato
- Proteínas totais e albumina
- Bilirrubina e fosfatase alcalina
- Alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST)
- Tiroxina livre (FT_4) e hormônio estimulante da tireoide (TSH)
- γ -glutamil transferase (γ GT)
- Creatina cinase (CK)
- H^+ , PCO_2 e PO_2 (gases no sangue)
- Glicose
- Amilase

Exames especializados

- Hormônios
- Proteínas específicas
- Elementos traço
- Vitaminas
- Drogas
- Lipídeos e lipoproteínas
- Metabólitos intermediários
- Análise de DNA

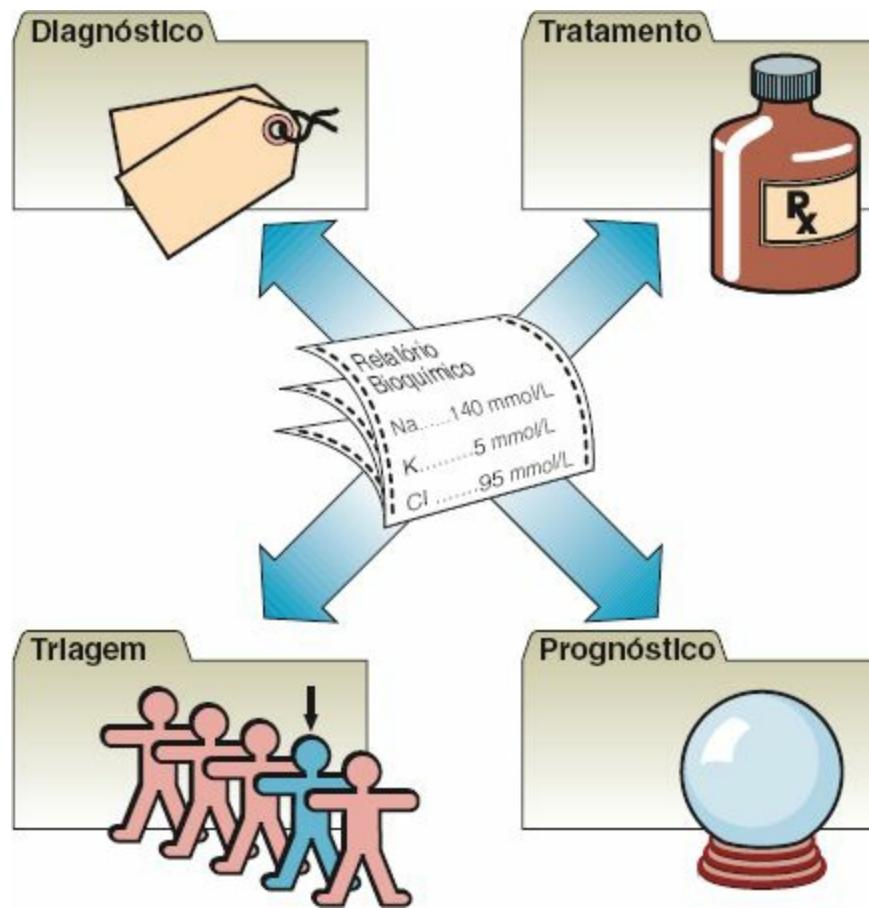


Fig 1.2 Como os testes bioquímicos são utilizados.

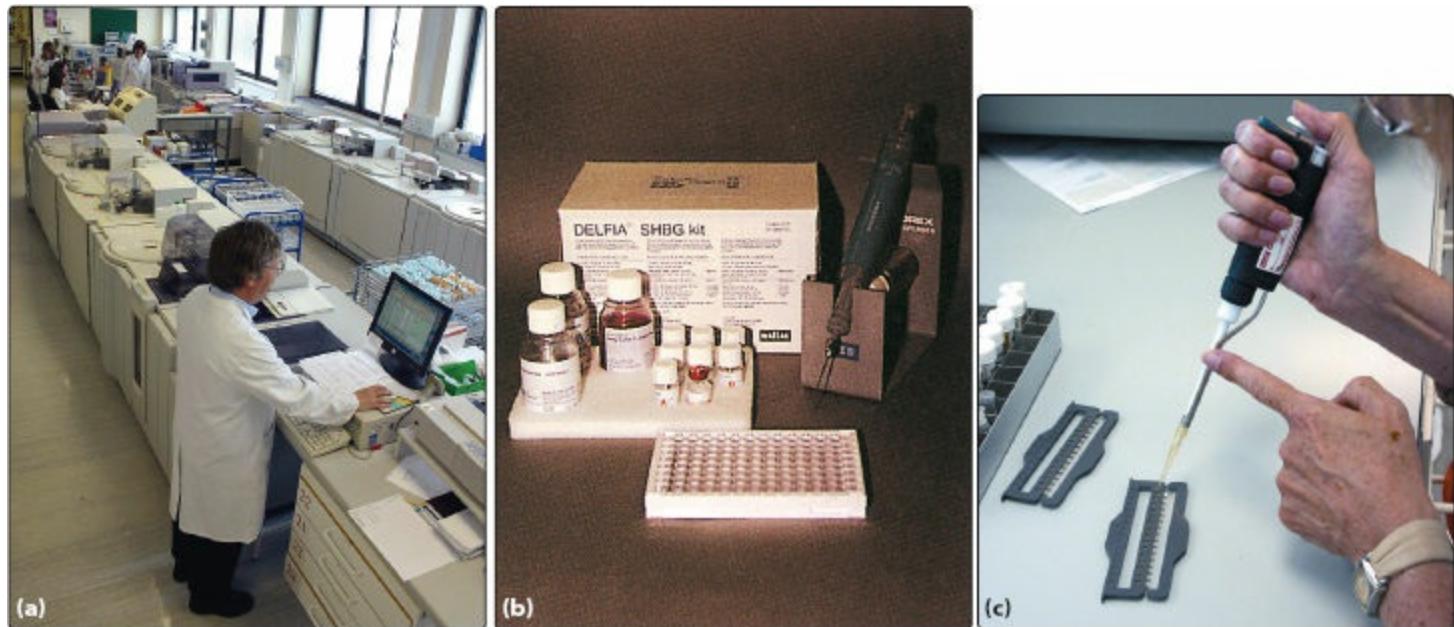


Fig 1.3 Analisando as amostras: (a) o analisador automático, (b) análise por kit e (c) métodos manuais.

Amostras urgentes

Todos os laboratórios de bioquímica clínica fornecem serviços para exames urgentes e podem liberar as análises de algumas amostras mais rápido que de

outras. Laboratórios também oferecem serviços “fora de expediente”, para aqueles casos em que as análises são requisitadas durante a noite ou nos fins de semana. A realização destes testes dependerá da possível influência do resultado sobre tratamento imediato do paciente.

Alguns hospitais maiores possuem serviços laboratoriais fora do laboratório principal, como no centro cirúrgico ou adjacente à clínica de diabetes (pp. 8-9).

Automação e informatização

A maioria dos laboratórios hoje em dia é informatizada, e o uso de códigos de barra em amostras e métodos automatizados de análise permitem uma alta produtividade e melhora a qualidade do serviço. Conexões com terminais de computadores nas alas e na Clínica Geral permitem o acesso direto aos resultados pelo médico requisitante.

Repertório de exames

Há mais de 400 exames diferentes que podem ser realizados em laboratórios de bioquímica clínica. Eles vão dos muito simples, como a medida do sódio, aos muito complexos, como análise de DNA, testes de drogas, identificação de metabólitos intermediários ou diferenciação de variantes de lipoproteínas. Muitos exames requisitados com frequência são feitos em grandes máquinas automatizadas. Exames requisitados menos frequentemente podem ser realizados convenientemente utilizando-se reagentes preparados comercialmente em forma de *kit*. Algumas análises são realizadas manualmente ([Fig. 1.3](#)). Testes raramente realizados podem ser enviados para outros laboratórios onde o exame seja realizado regularmente. Isso gera benefícios tanto nos custos quanto na confiabilidade.

Exames dinâmicos requerem diversas amostras, relacionadas temporalmente com um estímulo bioquímico, como administração de glicose no teste de tolerância à glicose para o diagnóstico de diabetes melito. Alguns testes fornecem uma resposta definitiva à questão; outros são apenas parte do quebra-cabeças diagnóstico.

Este livro descreve como os resultados das análises bioquímicas são interpretados e não como as análises são realizadas no laboratório. Uma função importante de muitos departamentos de bioquímica é a de pesquisa e desenvolvimento. Avanços na metodologia analítica e na nossa compreensão da doença seguem alterando o repertório de exames do departamento de bioquímica à medida que se avalia o benefício de novos testes.

Equipe do laboratório

Além de realizar as análises, o laboratório de bioquímica clínica também fornece serviços de consultoria. O laboratório geralmente possui em sua equipe tanto médicos quanto pesquisadores familiarizados com o significado clínico e a performance analítica dos procedimentos, e eles estão sempre disponíveis para dar opiniões sobre a interpretação dos resultados. Não hesitem em utilizar essas opiniões, especialmente se o caso não for simples.



Nota clínica

O laboratório de bioquímica clínica desempenha apenas um papel dentro da avaliação e tratamento de um paciente. Para alguns pacientes, a análise bioquímica pode ser pouco ou nada importante em seu diagnóstico ou no tratamento de sua doença. Para outros, muitos testes podem ser necessários antes que um diagnóstico possa ser feito e análises repetidas podem ser necessárias para monitorar o tratamento por um longo período.

O laboratório de bioquímica clínica

- Exames bioquímicos são utilizados em diagnósticos, monitoramento de tratamentos, triagem e prognóstico.
- Testes básicos de bioquímica são realizados em todo laboratório de bioquímica. Testes especializados podem ser enviados para departamentos maiores. Todos os hospitais fornecem testes de urgência no “laboratório de emergência”.
- A equipe de um laboratório está sempre disponível para dar opiniões, baseadas em seu conhecimento e experiência, sobre a seleção de testes apropriados e interpretação de resultados.

2 O uso do laboratório

Toda análise bioquímica deve tentar responder a questão colocada pelo médico sobre o paciente. Para se obter as respostas corretas enfrentam-se frequentemente grandes dificuldades.

Coleta das amostras

A fim de se realizar análises bioquímicas, é necessário que o laboratório receba a amostra correta para o teste requisitado e também informações para assegurar que o teste correto seja realizado e que o resultado retorne ao médico requisitante com o mínimo de atraso. Deve-se incluir o máximo de detalhes no formulário de requerimento para auxiliar tanto a equipe do laboratório quanto o médico na interpretação dos resultados. Essa informação pode ser muito importante ao se avaliar o progresso de um paciente ao longo de um período, ou ao se reavaliar um diagnóstico. A identificação do paciente deve estar correta e o formulário de requerimento deve incluir alguma indicação sobre a patologia suspeita. A análise requisitada deve ser claramente indicada. Os formulários de requerimento possuem desenhos variados. Os formulários de bioquímica clínica na Europa são convencionalmente verdes.

Diversas amostras são utilizadas nas análises bioquímicas e estão listadas na [Tabela 2.1](#).

Amostras de sangue

Se o sangue for coletado em um tubo comum e coagulado, após a centrifugação obtém-se uma amostra de *soro* ([Fig. 2.1](#)). Para muitas análises bioquímicas essa é a amostra recomendada. Em outros casos, especialmente quando o que será analisado for instável e for necessário obter e congelar rapidamente a amostra, o sangue é coletado em um tubo contendo um anticoagulante como a heparina. Quando centrifugado, o sobrenadante é chamado de *plasma*, que é quase idêntico à fração livre de células do sangue, mas contendo também o anticoagulante.

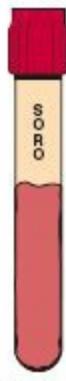
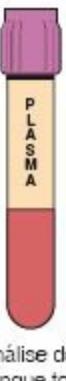
Tubo comum: sem anticoagulante Há formação de coágulo	Tubo comum: contém gel SST	Anticoagulante EDTA	Lítio Anticoagulante heparina	Oxalato de flúor	Elemento traço	Seringa heparinizada
 • Geral	 • Geral	 • Análise de sangue total • Análise de glóbulos vermelhos • Lipídios e lipoproteínas	 • Geral	 • Glicose • Lactato • Álcool	 • Cobre • Zinco	 • Coleta de sangue arterial

Fig 2.1 **Frascos para amostras de sangue para exames bioquímicos específicos.** Os frascos com códigos de cores são tubos sob vácuo utilizados no laboratório e hospital dos autores.

Amostras de urina

Frascos de amostra de urina podem conter um conservante para inibir o crescimento bacteriano, ou ácido para estabilizar certos metabólitos. Eles devem ser grandes o suficiente para coletar uma amostra completa de 24h. Amostras de urina aleatórias são coletadas em frascos “universais”.

Outros tipos de amostras

Para alguns testes, fluidos ou tecidos específicos podem ser necessários. Há protocolos específicos para a manipulação e transporte dessas amostras para o laboratório. Consulte o laboratório local para mais informações.

Tabela 2.1 **Amostras utilizadas nas análises bioquímicas**

- Sangue, soro ou plasma venoso
- Sangue arterial
- Sangue capilar
- Mancha de sangue em um papel de filtro (Cartão Guthrie)
- Urina
- Fezes
- Líquido cefalorraquidiano
- Expectorção e saliva
- Tecido e células
- Aspirados, p. ex.
fluido pleural
ascite
fluido das articulações (sinovial)
intestinal (duodenal)
pseudocistos pancreáticos

Amostras perigosas

Todas as amostras de pacientes com infecções perigosas devem ser marcadas com um adesivo amarelo de “risco biológico”. Uma etiqueta similar deve ser anexada ao formulário de requerimento. As infecções que requerem o maior cuidado da equipe do laboratório são a hepatite B e HIV.

Erros na coleta

Há diversos erros em potencial que podem contribuir para que o laboratório não forneça as respostas corretas às perguntas do médico. Alguns desses problemas surgem quando o médico obtém as amostras do paciente.

- *Técnica de coleta do sangue.* A dificuldade na obtenção do sangue pode levar à hemólise com consequente liberação de potássio e outros produtos de glóbulos vermelhos.
- *Estase prolongada durante a punção venosa.* A água do plasma se difunde para o espaço intersticial e a amostra de soro ou plasma obtida vai estar concentrada. Proteínas e compostos plasmáticos ligados a proteínas, como cálcio ou tiroxina, estarão falsamente elevados.
- *Amostra insuficiente.* Pode não ser possível para o laboratório fazer todas as medidas requisitadas em um volume pequeno.
- *Erros no tempo de amostragem.* A maior fonte de erros na análise de uma substância em uma amostra de urina de 24 horas é a coleta de um volume de urina corretamente coordenado.
- *Frasco de amostra incorreto.* Para muitas análises, o sangue deve ser coletado em um frasco com anticoagulante e/ou conservante. Por exemplo, amostras para glicose devem ser coletadas em um frasco especial contendo flúor, que inibe a glicólise; senão o tempo até a entrega da amostra ao laboratório pode afetar o resultado. Se uma amostra for coletada no frasco errado, ela nunca deve ser transferida a outro tipo de tubo. Por exemplo, o sangue exposto, mesmo que brevemente, ao EDTA (um anticoagulante utilizado em frascos de amostras para lipídeos) terá uma concentração de cálcio muito reduzida, próxima de zero, além de uma concentração de potássio falsamente elevada.
- *Local de amostragem inapropriado.* Amostras de sangue não devem ser retiradas “a vazante” de uma infusão intravenosa. Já foram relatados casos em que o laboratório recebeu um pedido para análise de glicose sanguínea de uma amostra que foi retirada do mesmo braço no qual uma solução de glicose a 5% estava sendo infundida. Geralmente os resultados são bioquimicamente

impossíveis, mas pode acontecer de eles serem tomados como verdadeiros, com consequências desastrosas para o paciente.

- **Armazenamento incorreto da amostra.** Uma amostra de sangue armazenada a noite toda antes de ser enviada ao laboratório acusará concentrações erroneamente altas de potássio, fosfato e enzimas de glóbulos vermelhos, como lactato desidrogenase, devido ao vazamento do conteúdo intracelular para o líquido extracelular.

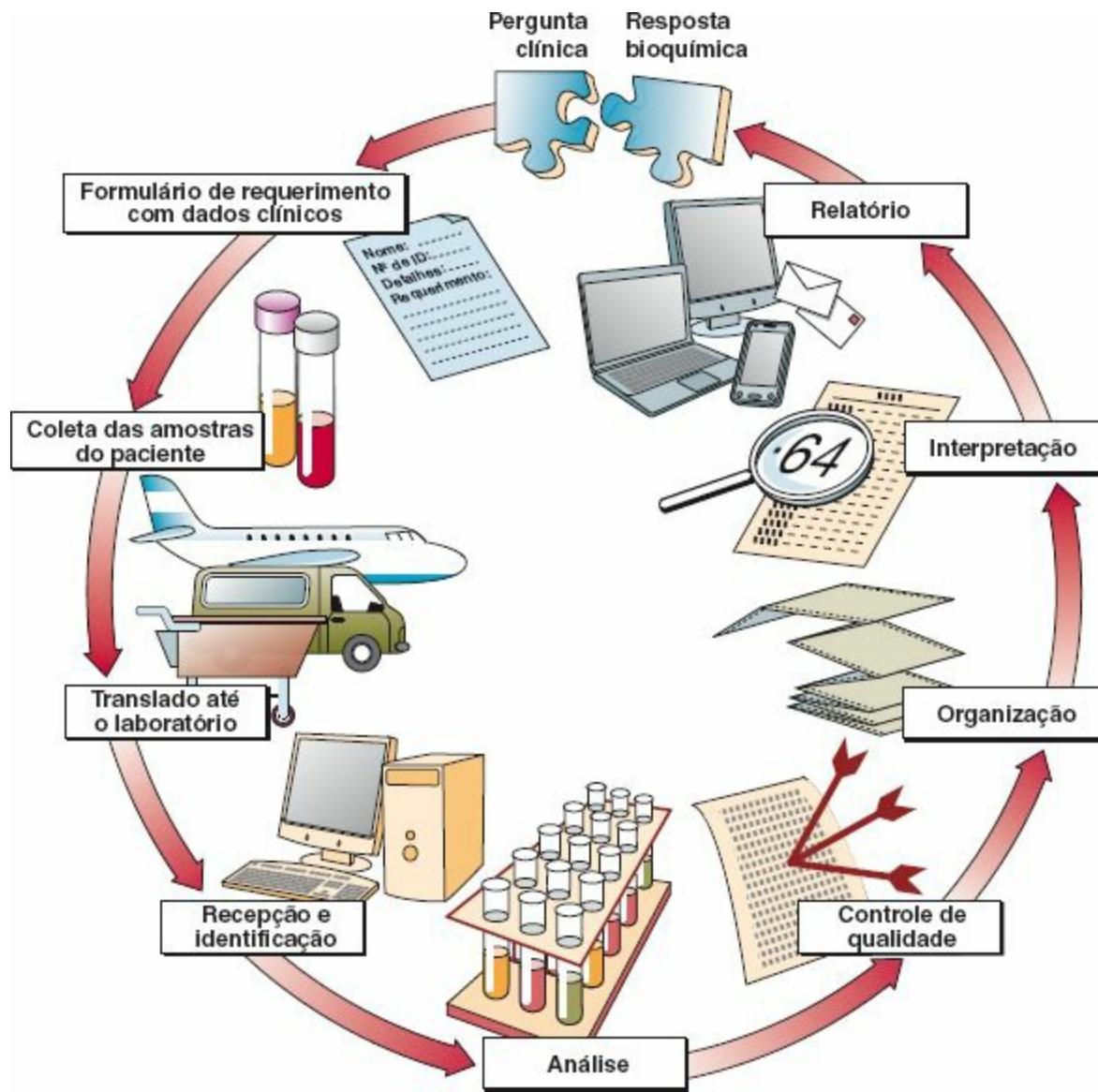


Fig 2.2 **Diagrama do processo de bioquímica clínica.**

Tempo

Muitos testes bioquímicos são repetidos a intervalos regulares. A frequência depende de quão rápido mudanças significativas podem ocorrer e não há motivos para requisitar testes repetidos se uma mudança numérica não for influenciar o tratamento. A principal razão para pedir que uma análise seja

realizada com muita frequência é a influência imediata que o resultado terá sobre o tratamento.

Analisando a amostra

Uma vez que o formulário e a amostra cheguem à recepção do laboratório, eles são etiquetados com um número ou código de barras único. A média dos laboratórios recebe milhares de requerimentos e amostras todos os dias e é importante que eles sejam claramente identificados e nunca confundidos. Amostras seguem através do laboratório como mostrado na [Figura 2.2](#). Todos os procedimentos de análise passam por um controle de qualidade e o laboratório busca sempre a confiabilidade.

Quando os resultados estão disponíveis eles são organizados e um relatório é emitido. Relatórios cumulativos permitem que o médico rapidamente compare os resultados mais recentes com os dos testes realizados anteriormente, facilitando o monitoramento do paciente (p. 12).

Testes desnecessários

Não há regras definitivas sobre a adequação ou validade de testes laboratoriais, pois há uma imensa variedade de circunstâncias clínicas possíveis. Os médicos devem sempre ter em mente ao requisitar um teste que eles devem estar fazendo uma pergunta ao laboratório. Caso contrário, tanto o médico quanto o laboratório estarão realizando esforços desnecessários, com pouco benefício ao paciente.

Caso clínico 1

Uma amostra de sangue foi retirada de uma mulher de 65 anos para verificar sua concentração sérica de potássio, pois ela estava sendo tratada com diuréticos tiazídicos por algum tempo. O Clínico Geral deixou a amostra em seu carro e entregou ao laboratório a caminho de uma cirurgia na manhã seguinte. Imediatamente após analisar a amostra, o bioquímico ligou para o Clínico Geral. Por quê?



Nota clínica

A bioquímica clínica é apenas um ramo da medicina laboratorial. Amostras podem ser requisitadas para hematologia, microbiologia, virologia, imunologia e histopatologia e em todos os casos a mesma atenção deve ser

dada ao se preencher os formulários de requerimento e ao se obter as amostras apropriadas para a análise.

O uso do laboratório

- Cada teste bioquímico requisitado deve ser visto como uma pergunta sobre o paciente; cada resultado bioquímico como uma resposta.
- Formulários de requerimento e amostras devem ser etiquetados corretamente para assegurar que os resultados sejam comunicados rapidamente ao médico.
- Muitos testes bioquímicos são realizados no soro, o sobrenadante obtido a partir da centrifugação do sangue coagulado coletado em um frasco comum. Outros precisam de plasma, o sobrenadante obtido quando se impede que o sangue coagule com um anticoagulante.
- Diversos erros na coleta das amostras podem invalidar os resultados.

3 A interpretação dos resultados

Pode ser necessário um gasto considerável de tempo e dinheiro para produzir o que parece ser somente números em um papel ou na tela de um computador. Compreender o que esses números representam é crucial para a realização de um diagnóstico correto ou decidir se o tratamento do paciente precisa ser alterado.

Como os resultados bioquímicos são expressos

A maioria das análises bioquímicas é quantitativa, mas exames qualitativos ou semiquantitativos simples, como a presença de glicose na urina, são métodos comumente utilizados nos locais de atendimento. Muitos testes medem a quantidade da substância analisada em um pequeno volume de sangue, plasma, soro, urina ou outro líquido ou tecido. Os resultados são relatados na forma de concentração, geralmente como o número de moles em um litro (mol/L) ([Tabela 3.1](#)).

Tabela 3.1 **Unidades molares**

Unidade	Abreviação	Definição
Milimol	mmol	$\times 10^{-3}$ de um mol
Micromol	μ mol	$\times 10^{-6}$
Nanomol	nmol	$\times 10^{-9}$
Picomol	pmol	$\times 10^{-12}$
Fentomol	fmol	$\times 10^{-15}$

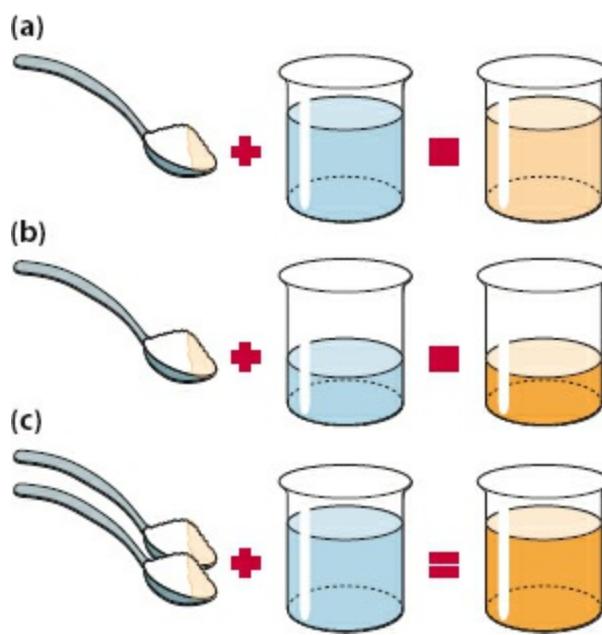


Fig 3.1 Entendendo as concentrações. A concentração sempre depende de dois fatores: a quantidade de soluto e de solvente. A concentração de uma solução de açúcar no bêquer pode ser aumentada de 1 colher / bêquer **(a)** para 2 colheres por bêquer tanto reduzindo-se o volume do solvente **(b)** quanto aumentando-se a quantidade de soluto **(c)**.

O conceito de concentração está ilustrado na [Figura 3.1](#). A concentração de qualquer substância sendo analisada em algum compartimento corporal é uma razão: a quantidade de substância dissolvida em um volume conhecido. Mudanças na concentração podem ocorrer por duas razões:

- A quantidade da substância pode aumentar ou diminuir.
- O volume do líquido no qual a substância está dissolvida pode se alterar.

Enzimas geralmente não são expressas em moles, mas em “unidades” de atividade enzimática. Testes enzimáticos são realizados de tal forma que a atividade avaliada é diretamente proporcional à quantidade de enzima presente. Algumas medidas hormonais são expressas em “unidades” comparadas às preparações padrão de referência de potência biológica conhecida. Grandes moléculas como proteínas são relatadas como unidades de massa (gramas ou miligramas) por litro. Resultados de gases do sangue (PCO_2 ou PO_2) são expressos em kilopascais (kPa), a unidade utilizada para medidas de pressões parciais.

Variações no resultado

As medidas bioquímicas variam por duas razões. Estas são classificadas como variações analíticas e variações biológicas. A variação analítica é uma função da performance analítica; a variação biológica está relacionada a mudanças reais que ocorrem nos líquidos corporais dos pacientes ao longo do tempo.

Performance analítica do laboratório

Diversos termos podem descrever os resultados bioquímicos. Dentre eles:

- precisão e exatidão
- sensibilidade e especificidade
- garantia de qualidade
- intervalos de referência.



Fig 3.2 Precisão e exatidão.

Precisão e exatidão

A precisão é a reprodutibilidade de um método analítico. A exatidão define quão próximo o valor medido está do valor real. Pode-se fazer uma boa analogia com o tiro ao alvo. A Figura 3.2 mostra a dispersão de resultados que podem ser obtidos por um indivíduo com pouca técnica, em comparação aos resultados de alguém com boa precisão, em que os resultados estão agrupados. Mesmo quando os resultados estão todos próximos, eles podem não estar no centro do alvo. Nesse caso, não há exatidão, como se a mira estivesse desalinhada. O objetivo de todo método bioquímico é prover precisão e exatidão. A automação das análises melhorou a precisão na maioria dos casos.

Sensibilidade analítica e especificidade

A sensibilidade analítica de um teste é uma medida da quantidade mínima da substância analisada que o método consegue detectar. A especificidade analítica de um teste descreve quão bem o teste consegue discriminar entre a substância a ser analisada e outras substâncias que possam interferir. Esses termos que descrevem as propriedades analíticas dos testes não devem ser confundidos com a especificidade e sensibilidade dos "testes", referentes à aplicabilidade de várias análises (ver a seguir).

Garantia de qualidade

A equipe do laboratório monitora a performance dos testes utilizando amostras de controle para assegurar que o método produz resultados satisfatórios com as amostras dos pacientes. As amostras de controle de qualidade internas são analisadas regularmente. Os valores esperados são conhecidos, e os resultados obtidos são comparados com valores anteriores para monitorar a performance. Em programas externos de garantia de qualidade, amostras idênticas são distribuídas aos laboratórios; os resultados são então comparados.

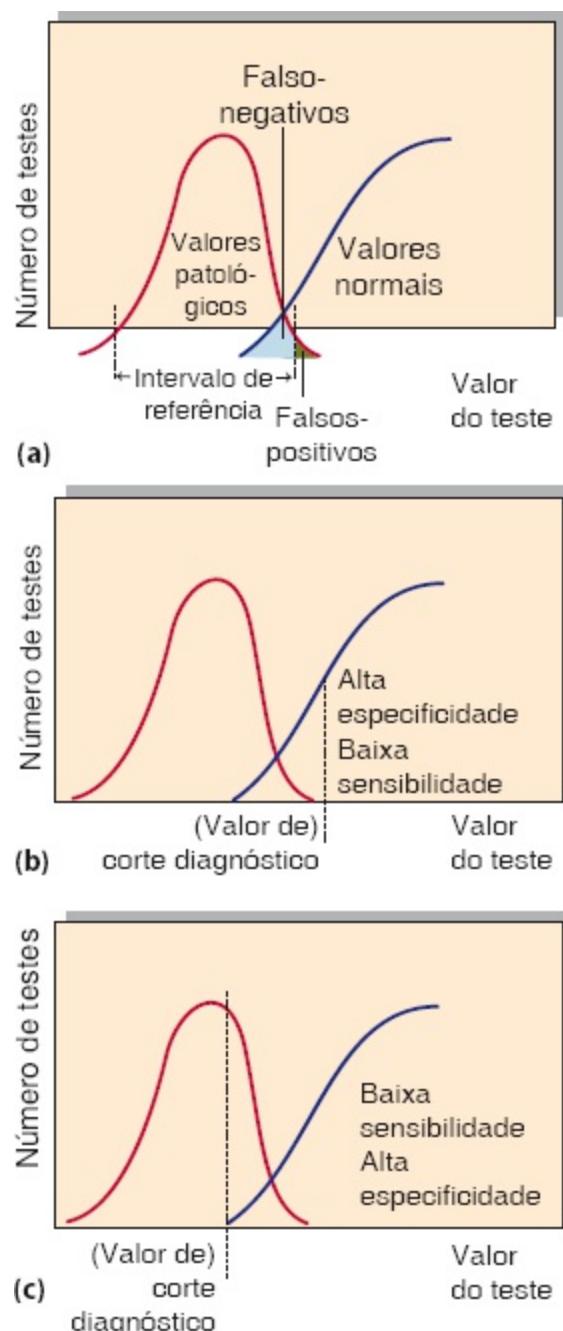


Fig 3.3 (a) Sobreposição dos resultados bioquímicos na saúde e na doença. (b) e (c) Efeito da alteração do nível de corte diagnóstico na especificidade e sensibilidade de um teste.

Intervalos de referência

A variação analítica geralmente é menor que a variação biológica. Os resultados de testes bioquímicos são geralmente comparados a intervalos de referência escolhidos arbitrariamente, de modo a incluir 95% dos valores encontrados em voluntários saudáveis (Fig. 3.3). Isso significa que, por definição, 5% de qualquer população terá um resultado fora do intervalo de referência. Na prática, não há limites rígidos que separam a população doente da população saudável; no entanto, quanto mais longe um resultado estiver dos limites do intervalo de referência, maior a probabilidade de ele indicar uma patologia. Em algumas situações é útil definir “limites de ação”, a partir dos quais deve-se realizar intervenções apropriadas em resposta a resultados bioquímicos. Um exemplo é o colesterol plasmático.

Há frequentemente uma sobreposição entre a doença e o “valor normal” (Fig. 3.3). Um resultado anormal em um paciente sem a doença é chamado de “falso-positivo”. Um “resultado normal” em um paciente com a doença é um “falso-negativo”.

Especificidade e sensibilidade dos testes

A especificidade de um teste mede a frequência na qual um resultado negativo se dá em pessoas sem uma doença. A sensibilidade é uma medida da incidência de resultados positivos em pacientes que sabidamente têm uma doença. Como citado anteriormente, o uso dos termos “especificidade” e “sensibilidade” nesse contexto não deve ser confundido com o uso dos mesmos termos quando se descreve a performance analítica. Um teste diagnóstico ideal possui 100% de sensibilidade, com resultados positivos em todos os indivíduos doentes e 100% de especificidade, com resultados negativos em todas aqueles sem a doença. A Figura 3.3 mostra o efeito de mudanças nos “valores de corte diagnósticos” na especificidade e na sensibilidade de um teste.

Fatores biológicos que afetam a interpretação dos resultados

A discriminação entre resultados normais e anormais é afetada por vários fatores fisiológicos que devem ser levados em conta ao se interpretar qualquer resultado. Dentre eles estão: *n* *Sexo*. Intervalos de referência para algumas substâncias como creatinina no soro são diferentes para homens e mulheres.

- *Idade*. Podem haver diferentes intervalos de referência para neonatos, crianças, adultos e idosos.
- *Dieta*. A amostra pode ser inapropriada se for retirada com o paciente em jejum ou após uma refeição.
- *Horário*. Podem haver variações durante o dia e a noite.

- *Estresse e ansiedade.* Podem afetar a substância analisada.
- *Postura do paciente.* A redistribuição dos líquidos pode afetar os resultados.
- *Efeitos do exercício.* Exercícios intensos podem levar tecidos a liberarem enzimas.
- *Histórico clínico.* Infecção e/ou lesão tecidual podem afetar valores bioquímicos independentemente dos processos patológicos que estão sendo investigados.
- *Gravidez.* Pode alterar alguns intervalos de referência.
- *Ciclo menstrual.* Medidas hormonais variam ao longo do ciclo menstrual.
- *Histórico farmacológico.* Fármacos podem ter efeitos específicos sobre a concentração plasmática de algumas substâncias.

Outros fatores

Quando os números são gerados, eles ainda devem ser interpretados à luz de uma gama de variáveis. O médico pode recorrer ao paciente ou às anotações clínicas, enquanto o bioquímico possui somente a informação contida no formulário de requerimento para consultar.

O médico pode fazer as seguintes perguntas ao receber o relatório bioquímico:

- “O resultado se encaixa no histórico e nos exames clínicos do paciente?”
- “Se o resultado não é o esperado, a discrepância pode ser explicada?”
- “Como o resultado pode alterar meu diagnóstico ou o tratamento do paciente?”
- “O que devo fazer depois?”

O que é feito em resposta ao relatório bioquímico é responsabilidade do médico e seu julgamento clínico. Há uma máxima que diz que o médico deve sempre “tratar o paciente e não o relatório laboratorial”. O resto desse livro discorre sobre as análises bioquímicas dos pacientes e a interpretação dos resultados obtidos.



Nota clínica

É importante entender que resultados anormais nem sempre indicam a presença de uma doença, nem que um resultado normal indica sua ausência. Cuidado para não reagir de forma exagerada a resultados ligeiramente fora do normal de indivíduos aparentemente saudáveis em todos os outros aspectos.

Interpretação dos resultados

- Resultados bioquímicos são geralmente relatados na forma de concentrações. As concentrações mudam se a quantidade da substância analisada se alterar ou o volume do solvente se alterar.
- A variabilidade dos resultados pode ser causada tanto por fatores analíticos quanto biológicos.

- O intervalo de referência fornecido junto com o resultado do teste é apenas um guia para a probabilidade dos resultados serem estatisticamente “normais” ou “anormais”.
- Há diferentes intervalos de referência dependendo da idade ou sexo do paciente.
- Mudanças sequenciais observadas em relatórios cumulativos são tão importantes quanto o valor absoluto do teste quando colocados no contexto clínico.
- Se o resultado não estiver de acordo com o esperado para o paciente, ele deve ser discutido com o laboratório e um novo teste deve ser programado.

4 Testes no local de atendimento

Os métodos para a medição de alguns compostos biológicos no sangue e na urina se tornaram tão robustos e simples que esta pode ser feita fora do laboratório – no leito do paciente, na sala de espera, no consultório do CG, na farmácia ou até mesmo em casa. A conveniência e a vontade de saber os resultados rapidamente, assim como o lucro comercial esperado pelos fabricantes dos testes, foram os maiores estímulos para o seu desenvolvimento. Com o tempo, observou-se que indivíduos motivados, por exemplo, pacientes diabéticos, muitas vezes realizam os testes tão bem quanto profissionais altamente qualificados.

A disponibilidade imediata dos resultados no local de atendimento pode permitir que o tratamento apropriado seja instituído rapidamente e as preocupações do paciente podem ser aliviadas. No entanto, quem está realizando o teste deve conhecer as limitações de qualquer teste e a significância dos resultados para evitar intervenções inapropriadas ou ansiedade desnecessária.

Fora do laboratório

A [Tabela 4.1](#) mostra o que pode ser comumente avaliado em uma amostra de sangue fora do laboratório. O teste mais comum realizado fora do laboratório é a determinação da concentração de glicose, em uma amostra de sangue do dedo, em casa ou na clínica. Pacientes diabéticos que precisam monitorar sua glicose sanguínea regularmente podem fazê-lo em casa ou no trabalho utilizando um dos muitos instrumentos de bolso disponíveis.



Fig 4.1 Um analisador portátil de bancada.

A [Figura 4.1](#) mostra um medidor de bancada portátil. Esses medidores podem monitorar várias substâncias no sangue e na urina e são frequentemente utilizados em ambulatórios.

A [Tabela 4.2](#) lista os constituintes da urina que podem ser comumente avaliados fora do laboratório. Muitos podem ser avaliados convenientemente, de forma semiquantitativa, utilizando fitas de teste que podem ser imersas brevemente em uma amostra fresca de urina. O excesso de urina é removido e o resultado é avaliado após um tempo especificado comparando-se a mudança de coloração com um código na lateral da caixa das fitas. A importância da informação obtida a partir desses testes é variável, seja o avaliador um paciente ou um médico.

Os testes comumente realizados fora do laboratório podem ser categorizados da seguinte forma:

- A. Testes realizados na clínica ou ambulatório.** Fornecem informações valiosas e permitem que o médico acalme o paciente ou a família ou inicie outros exames ou tratamentos.
- B. Testes realizados em casa, ou em um cenário não clínico.** Podem fornecer informações valiosas se utilizados de forma apropriada.
- C. Medidas do nível alcoólico.** São utilizados muitas vezes para avaliar a aptidão para dirigir. Na prática clínica, as medidas do nível alcoólico devem ser cuidadosamente interpretadas. Em casos de acidentes e emergências, deve-se tomar muito cuidado antes de determinar que a confusão mental de um

paciente com ferimentos na cabeça se deve aos efeitos do álcool, uma complicação comum nesses pacientes.

Tabela 4.1 **Testes comuns no sangue realizados fora do laboratório**

Substância	Usado para investigar
Gases no sangue	Condição ácido-base
Glicose	Diabetes melito
Ureia	Doença renal
Creatinina	Doença renal
Bilirrubina	Icterícia neonatal
Fármacos terapêuticos	Adesão ao tratamento e toxicidade
Salicilato	Detecção de envenenamento
Paracetamol	Detecção de envenenamento
Colesterol	Risco de doença coronariana
Álcool	Capacidade de dirigir / confusão, coma

Tabela 4.2 **Testes na urina realizados fora do laboratório**

Substância	Usado para investigar
Cetonas	Cetoacidose diabética
Proteína	Doença renal
Glóbulos vermelhos / hemoglobina	Doença renal
Bilirrubina	Doença hepática e icterícia
Urobilinogênio	Icterícia / hemólise
pH	Acidose tubular renal
Glicose	Diabetes melito
Nitrito	Infecção do trato urinário
HCG	Teste de gravidez

Metodologia

Uma característica de muitos testes não laboratoriais é que sua simplicidade mascara o uso de metodologias sofisticadas. Um tipo de teste de gravidez caseiro envolve a aplicação elegante da tecnologia de anticorpos monoclonais para detectar a gonadotrofina coriônica humana (HCG), que é produzida pelo embrião em desenvolvimento (Fig. 4.2). O teste é simples de ser realizado; algumas gotas de urina são aplicadas na janela de amostra, e o resultado surge em 5 minutos. A adição da urina solubiliza o anticorpo monoclonal para HCG,

que está ligado de forma covalente a pequenos pigmentos azuis. Um segundo anticorpo monoclonal específico para uma outra região da molécula de HCG está unido a uma linha na janela de resultado. Se houver HCG na amostra ele irá se ligar ao primeiro anticorpo formando um complexo pigmento azul–anticorpo–HCG. À medida que a urina se difunde pela fita, o HCG se une ao segundo anticorpo, concentrando o complexo de pigmentos azuis em uma linha – um resultado positivo. Um terceiro anticorpo reconhece uma região conservada do primeiro anticorpo, ligando o excesso deste e assim fornecendo um controle para assegurar que uma quantidade suficiente de urina foi adicionada à fita de teste, o erro mais comum.

Problemas gerais

As vantagens óbvias em termos de economia de tempo e conveniência tanto para o paciente quanto para o médico devem ser pesadas junto com os diversos problemas possíveis no uso desses testes. Entre eles, estão:

- **Custo.** Muitos destes testes são alternativas caras aos métodos tradicionais usados no laboratório. Esse custo adicional deve ser justificado, por exemplo, pela conveniência ou rapidez na obtenção do resultado.
- **Responsabilidade.** A pessoa que realiza o teste fora do laboratório (o operador) deve assumir diversas responsabilidades que normalmente seriam da equipe do laboratório. Existe a responsabilidade de se realizar o exame de forma apropriada para fornecer uma resposta precisa, exata e significativa. O operador também deve registrar o resultado de forma que outras pessoas possam encontrá-lo (p. ex. no prontuário do paciente) e interpretá-lo em seu contexto clínico.

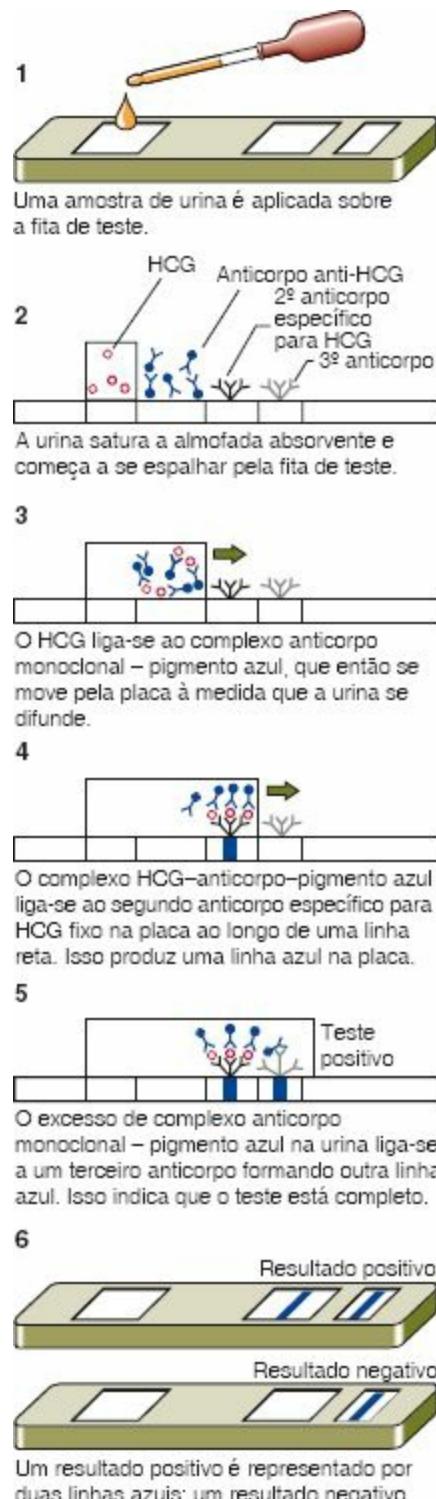


Fig 4.2 Como funciona um teste de gravidez.

Problemas analíticos

Muitos problemas sob esse tópico têm pouco a ver com a tecnologia do teste mas são relacionados a erros do operador. Testes desenvolvidos para uso extralaboratorial são consistentes, mas não são infalíveis. A maioria dos operadores não será de técnicos laboratoriais treinados, mas pacientes,

enfermeiras e médicos. A fim de que um exame seja bem realizado, esses indivíduos devem ser treinados para seu uso, o que pode exigir a leitura de simples instruções (p. ex. um teste caseiro de gravidez) ou comparecer a pequenas sessões de treinamento (p. ex. o aparelho de análise de gases sanguíneos em uma clínica). Os erros analíticos mais comuns surgem devido a falhas em:

- calibrar um instrumento
- limpar um instrumento
- usar controles de qualidade
- armazenar reagentes ou fitas em condições apropriadas.

Todos os problemas podem ser prontamente resolvidos lendo-se e seguindo as instruções cuidadosamente. Pode haver necessidade de manutenção regular do equipamento e deve-se realizar controles de qualidade simples. Sempre que possível, deve-se providenciar um controle de qualidade simples em conjunto com o laboratório bioquímico principal.

Problemas na interpretação

Mesmo quando se obtém resultados analiticamente corretos, há outros problemas que devem ser solucionados antes que o exame seja considerado bem-sucedido. Deve-se considerar a adequação do teste. Se um teste for realizado em um indivíduo de idade ou gênero inadequado, ou no momento errado do dia ou do mês, o resultado pode ser clinicamente irrelevante. Da mesma forma, a natureza da amostra coletada para análise deve ser considerada ao se interpretar um resultado. Quando os resultados não forem condizentes com o quadro clínico, deve-se considerar a interferência por contaminantes (p. ex., detergentes no frasco para coleta de urina) assim como a reatividade cruzada do teste para mais de uma substância (p. ex., hemoglobina e mioglobina).

Qualquer teste bioquímico leva em consideração todos esses problemas. No entanto, no caso de testes extralabororiais, a interpretação correta dos resultados não é mais responsabilidade do laboratório, mas do operador.

O futuro

Não há dúvidas de que no futuro, testes bioquímicos no local de atendimento serão realizados para muitas das substâncias que atualmente são analisadas no laboratório. Haverá, entretanto, muito debate sobre os custos e utilidade clínica dessas análises extralabororiais.

Caso clínico 2

Em uma festa em um vilarejo, uma organização local de caridade estava realizando certos exames extralaboratoriais para levantar fundos. Verificou-se que um garoto de 11 anos tinha uma concentração de glicose no sangue de 14,4 mmol/L. A família dele ficou preocupada e uma hora depois seu primo, que havia sido recentemente diagnosticado com diabetes, confirmou o resultado em seu equipamento de monitoração e encontrou glicosúria +++.

● Qual é o significado desses resultados?

Comentário na p. 164.

Testes no local de atendimento

- Muitos testes bioquímicos são realizados fora do laboratório, para a conveniência do paciente e do médico.
- Apesar de parecerem simples, esses testes podem gerar resultados errados, devido a falhas do operador.
- É importante haver aconselhamento disponível para interpretar cada resultado no contexto clínico.

5 Intervalos de referência

Adiante, nas [Tabelas 5.1 e 5.2](#), há uma lista de intervalos de referência para uma série de testes realizados em laboratórios de bioquímica clínica. Quando disponíveis, os intervalos de referência adotados foram os sugeridos pela Pathology Harmony, um projeto com base no Reino Unido que tem como objetivo conciliar os intervalos de referência para substâncias comumente analisadas em todo o Reino Unido. Na ausência dessa possibilidade, laboratórios individuais devem usar intervalos de referência baseados em valores obtidos de indivíduos apropriadamente selecionados das populações locais, mas isso nem sempre é factível. Para algumas substâncias, por exemplo glicose e colesterol, são fornecidos fatores de conversão que permitem a comparação de diferentes unidades. A lista não foi desenvolvida para ser abrangente; é simplesmente fornecida para guiar as respostas dos casos e exemplos desse livro. Note que intervalos de referência específicos para idade e/ou sexo estão disponíveis para uma gama de substâncias incluindo fosfatase alcalina, creatinina e urato. Os valores específicos para cada sexo para o urato estão na [Tabela 5.1](#). As concentrações de glicose, insulina e triglicerídeo aumentam após as refeições e devem, sempre que possível, ser medidas em jejum.

Tabela 5.1 **Lista em ordem alfabética de intervalos de referência – geral**

(Todos os intervalos de referência listados são para medidas no soro de adultos a menos que indicado)

Alanina aminotransferase (ALT)	3 – 55 U/L
Albumina	35 – 50 g/L
Fosfatase alcalina (ALP)	30 – 130 U/L
Aspartato aminotransferase	12 – 48 U/L
Amilase	70 – 300 U/L
Bicarbonato	22 – 29 mmol/L
Bilirrubina (total)	<21 µmol/L
Cálcio (ajustado)	2,2 – 2,6 mmol/L
Cloreto	95 – 108 mmol/L
Colesterol (plasma total)	< 5 mmol/L (dividir por 0,02586 para converter para mg/dL)
Proteína C-reativa (CRP)	0–10 mg/L
Creatina cinase (CK)	40 – 320 U/L (homens) 25 – 200 U/L (mulheres)
Creatinina	40 – 130 µmol/L

γ -glutamil transpeptidase (γ GT)	<36 U/L
Glicose (sangue)	4,0–5,5 mmol/L (dividir por 0,05551 para converter para mg/dL)
Hemoglobina glicosilada (HbA _{1c})	6–7% (42 – 53 mmol/mol Hb) usada para indicar controle eficaz da diabetes
Íon hidrogênio (H ⁺) (sangue arterial)	35 – 45 nmol/L
Ferro	10 – 40 μ mol/L
Percentual de saturação da transferrina	<50% (mulheres) <55% (homens)
Lactato	0,7 – 1,8 mmol/L
Lactato desidrogenase (LDH)	230 – 525 U/L
Magnésio	0,7 – 1,0 mmol/L
Osmolalidade	275 – 295 mmol/kg (soro) 50 – 1.400 mmol/kg (urina)
PCO ₂ (sangue arterial)	4,6 – 6,0 kPa
pH (sangue arterial)	7,35 – 7,45
Fosfato	0,8 – 1,5 mmol/L
PO ₂ (sangue arterial)	10,5 – 13,5 kPa
Potássio	3,5 – 5,3 mmol/L
Proteína total	60 – 80 g/L
Sódio	133 – 146 mmol/L
Triglicerídio	<2,5 mmol/L
Urato	200 – 430 μ mol/L (homens) 140 – 360 μ mol/L (mulheres)
Ureia	2,5 – 7,8 mmol/L

Tabela 5.2 **Lista em ordem alfabética de intervalos de referência – endócrina**

(Todos os intervalos de referência listados são para medidas no soro de adultos a menos que indicado)

Cortisol	280 – 720 nmol/L (manhã)
	60 – 340 nmol/L (noite)
Hormônio folículo-estimulante (FSH)	3 – 13 U/L (fase folicular)
	9 – 18 U/L (metade do ciclo)
	1 – 10 U/L (fase lútea)
	1 – 12 U/L (homens)
Índice de androgênio livre (FAI)	36 – 156 (homens)
	< 7 (mulheres)
Hormônio do crescimento (GH)	< 5 μ g/L
Gonadotrofina coriônica humana (HCG)	< 5 U/L exceto na gravidez

Insulina	< 13 mU/L (multiplicar por 7,175 para converter para pmol/L)
Hormônio luteinizante (LH)	0,8 – 9,8 U/L (fase folicular)
	17,9 – 49,0 U/L (meio do ciclo)
	0,6 – 10,8 U/L (fase lútea)
Estradiol	180 – 1.000 pmol/L (fase folicular)
	500 – 1.500 pmol/L (meio do ciclo)
	440 – 880 pmol/L (fase lútea)
	< 200 pmol/L (pós-menopausa)
	<150 pmol/L (homens)
Hormônio da paratireoide (PTH)	1 – 6 pmol/L
Progesterona	>30 nmol/L na fase lútea usado para indicar ovulação
Prolactina	60 – 500 mU/L (mulheres)
	60 – 360 (homens)
Globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG)	30 – 120 nmol/L (mulheres)
Testosterona	1,0 – 3,2 nmol/L (mulheres)
	11 – 36 nmol/L (homens)
Hormônio estimulante da tireoide (TSH)	0,4 – 4,0 mU/L
Tiroxina livre (FT ₄)	9 – 22 pmol/L
Tri-iodotironina (T ₃ total)	0,9 – 2,6 nmol/L

2 Bioquímica fundamental

6 Balanço de fluidos e eletrólitos: Conceitos e vocabulário

O balanço de fluidos e eletrólitos é fundamental no controle de qualquer paciente que esteja gravemente doente. A análise do sódio sérico, potássio, ureia e creatinina, frequentemente com bicarbonato, é o perfil bioquímico mais comumente pedido e gera uma grande quantidade de informação sobre o estado de fluidos e eletrólitos de um paciente, além de sua função renal. Um resultado de exame típico está exemplificado na [Figura 6.1](#).

Compartimentos de fluidos corporais

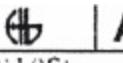
O maior constituinte do corpo é a água. Uma pessoa em média pesando 70 kg possui em torno de 42 litros de água no total. Dois terços (28 L) deste total é de fluido intracelular (FIC) e um terço (14 L) é fluido extracelular (FEC). O FEC pode ser ainda subdividido em plasma (3,5 L) e fluido intersticial (10,5 L).

Uma forma esquemática de representar o balanço de fluidos é o modelo de tanque de água que possui uma partição, uma entrada e uma saída ([Fig. 6.2](#)). O aporte de entrada representa os fluidos consumidos oralmente ou por infusão intravenosa, enquanto a saída é, normalmente, o trato urinário. A perda insensível de fluidos pode ser explicada através da superfície de evaporação.

A perda seletiva de fluidos de algum destes compartimentos gera aumento de sinais e sintomas distintos. A perda de fluido intracelular, por exemplo, causa disfunção celular, que é notavelmente evidente como letargia, confusão e coma. A perda de sangue, um fluido FEC, leva ao colapso da circulação, falência renal e choque. A perda corporal total de água levará eventualmente a efeitos similares. Entretanto, os sinais da depleção de fluidos não são percebidos no início com a perda, apesar de substancial, de água, pois a perda ocorre de maneira geral, nos compartimentos de FEC e FIC.

O modelo do tanque de água ilustra os volumes relativos de cada um destes compartimentos e pode ser usado para visualizar algumas das desordens clínicas de balanço de fluidos e eletrólitos. É importante notar que a avaliação do *volume* de compartimentos de fluido corporal não é o objetivo do laboratório de bioquímica. O estado de hidratação do paciente, isto é, o volume dos compartimentos de fluido corporal, é avaliado clinicamente. O termo “desidratação” significa simplesmente que houve perda de fluido dos compartimentos corporais. A super-hidratação ocorre quando há acúmulo de fluidos nos compartimentos corporais. A [Figura 6.3](#) ilustra a desidratação e a

super-hidratação pela referência do modelo de tanque de água. Durante a interpretação de exames de eletrólitos, pode ser útil formar uma "imagem da bioquímica" para visualizar o que há de errado com o balanço de fluidos do paciente e o que precisa ser feito para corrigi-lo. As principais características da hidratação desordenada são mostradas na [Tabela 6.1](#). As avaliações clínicas do turgor da pele, da tensão do globo ocular e das membranas mucosas não são sempre confiáveis. O envelhecimento afeta a elasticidade da pele, e as membranas da mucosa oral podem parecer secas em pacientes que respiram pela boca.

BIOCHEMISTRY DEPARTMENT		GLASGOW ROYAL INFIRMARY																		
Name		Sex	M	Date	31/7/25	Hospital	GR	Ward	(S10CH)											
Address: INSTITUTE OF BIOCHEMISTRY		Consultant Received SHEPHERD 12/10 1222				Hospital Number	246810 W													
						Accession Number	365586 E													
Clinical Information C.R.F.																				
Individual		Sodium	135-145 mmol/l	Potassium	3.5-5.0 mmol/l	Chloride	97-107 mmol/l	CO ₂ Content	23-30 mmol/l	Urine	50-150 mmol/l	Creatinine	50-120 μmol/l	Osmolality	270-285 mmol/kg	Urine Osmolality	50-150 mmol/kg	Glucose Fasting 4.0-5.5 mmol/l	Airborne 70-100 U/l	Concentrations Osmolality
Date	Time																			
4/10	1150	132	4.2	100		17	36.7		541											
5/10	0900	135	4.4	99		19	32.1		672									435		
6/10	1545	131	3.3	98		21	38.0		580											
7/10	0900	136	4.2	104		18	33.8		534									6.5		
8/10	0900	130	4.1	100		15	36.4		580									8.0		
9/10	0955	135	4.0	101		19	37.2		550											
10/10	1010	132	4.5	100		18	35.9		574											
12/10	1222	132	4.6	101		18	36.9		600											

COMMENT

ISSUED AT 16:28:32 ON 13/10

Note: Reference values given are for general guidance, are not differentiated by age and sex, and are not suitable for publication.

Fig 6.1 Um exame cumulativo mostrando resultados de eletrólitos em um paciente com falência renal crônica.

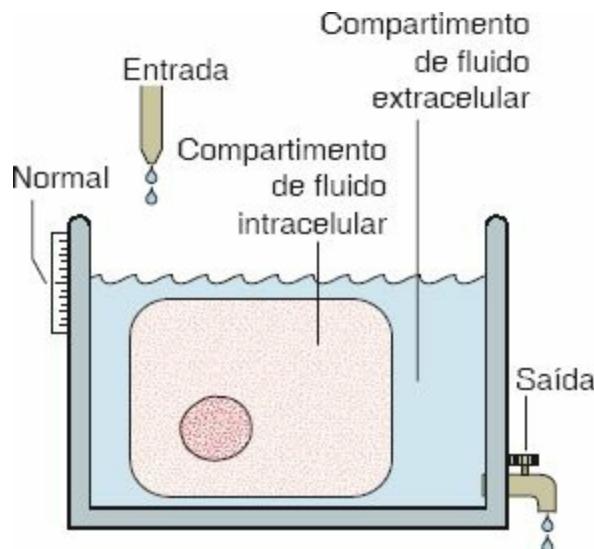


Fig 6.2 **Modelo do tanque de água para compartimentos de fluidos.**

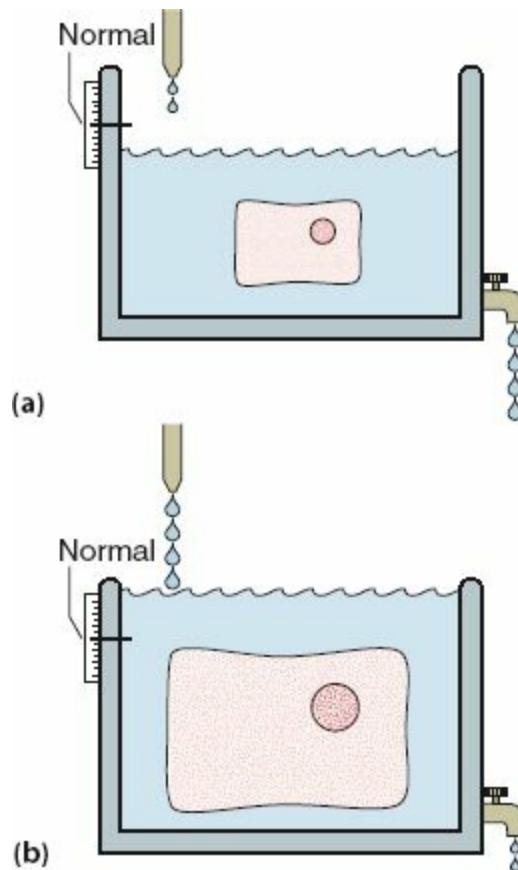


Fig 6.3 **O efeito da depleção do volume e da expansão do volume no modelo de tanque de água de compartimentos de fluidos.** (a) Desidratação: perda de fluido no FIC e no FEC devido ao aumento da perda urinária. (b) Super-hidratação: aumento no fluido do FIC e do FEC devido ao aumento de consumo.

Tabela 6.1 Principais aspectos clínicos de desordens de desidratação severas

Aspecto	Desidratação	Super-hidratação
P脉	Aumentado	Normal
Pressão sanguínea	Diminuída	Normal ou aumentada
Turgor de pele	Diminuído	Aumentado

Globos oculares	Suaves/fundos	Normal
Membranas mucosas	Secas	Normal
Saída de urina	Diminuída	Pode estar normal ou aumentada
Consciência	Diminuída	Diminuída

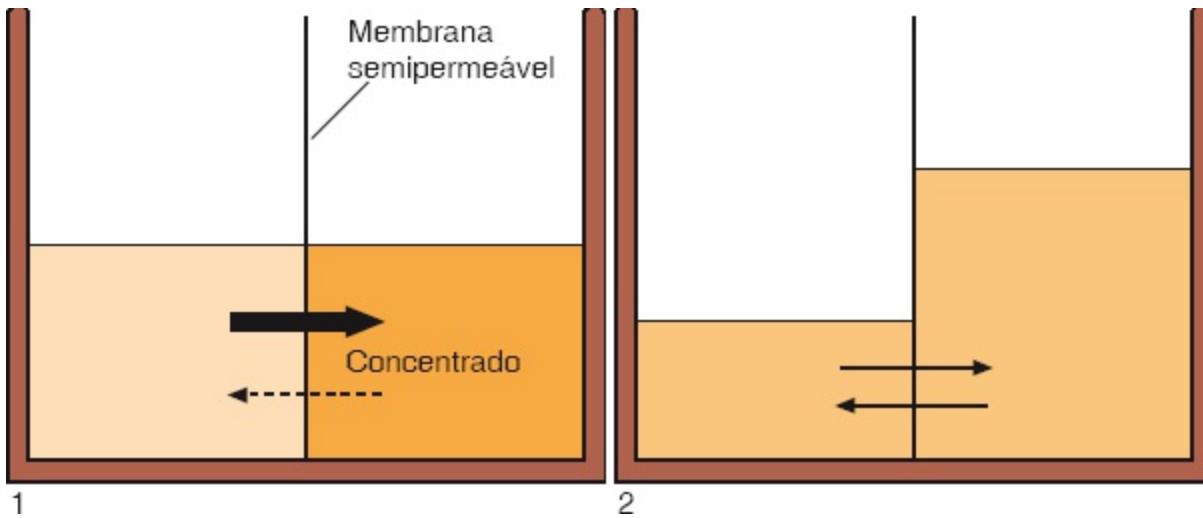


Fig 6.4 **Mudanças na osmolalidade e movimento da água nos compartimentos dos fluidos corporais.** A osmolalidade deve ser igual em todos os compartimentos do corpo. Isto é alcançado pelo movimento de água através das membranas semipermeáveis em resposta às mudanças de concentração.

Eletrólitos

O sódio (Na^+) é o principal cátion extracelular, e o potássio (K^+), o principal cátion intracelular. Os principais ânions intracelulares são proteínas e fosfato, enquanto o cloro (Cl^-) e o bicarbonato (HCO_3^-) predominam no FEC.

Um pedido de análise dos “eletrólitos” normalmente gera valores para a concentração de íons sódio e potássio, junto com íons bicarbonato. Os íons sódio estão presentes na concentração mais alta e, logo, são a maior contribuição à osmolalidade total do plasma (a seguir). Apesar de as concentrações de potássio no FEC serem baixas em comparação às altas concentrações intracelulares, mudanças na concentração plasmática são muito importantes e podem ter consequências como risco de morte (pp. 22-23).

As concentrações de ureia e creatinina dão um indicativo da função renal, concentrações aumentadas indicam um decréscimo da taxa de filtração glomerular (pp. 28-29).

Concentração

É importante lembrar que a concentração é uma razão de duas variáveis: a quantidade de soluto (p. ex. sódio) e a quantidade de água. Uma concentração

pode mudar devido à alteração de uma, ou das duas variáveis. Por exemplo, uma concentração de sódio de 140 mmol/L diminuir para 130 mmol/L por que a quantidade de sódio na solução diminuiu ou por que a quantidade de água aumentou (p. 6).

Osmolalidade

Os fluidos corporais variam enormemente em sua composição. Entretanto, enquanto a concentração de substâncias pode variar em diferentes fluidos corporais, o número geral absoluto de partículas de soluto, a osmolalidade, é idêntico. Os compartimentos corporais são separados por membranas semipermeáveis através das quais a água pode passar livremente. A pressão osmótica deve sempre ser a mesma em ambos os lados da membrana celular, a água move-se para manter a mesma osmolalidade, mesmo que o movimento de água leve as células a encolher ou expandir em volume (Fig. 6.4). A osmolalidade do FIC é *normalmente igual* a do FEC. Os dois compartimentos contém soluções isotônicas.

A osmolalidade de uma solução é expressa em mmol de soluto por quilograma de solvente, que, geralmente, é água. Em homens, a osmolalidade do soro (e de todos os fluidos corporais, exceto urina) está em torno de 285 mmol/kg.

A osmolalidade de uma amostra de plasma pode ser medida diretamente, ou pode ser calculada se as concentrações dos maiores solutos já são sabidas. Há muitas fórmulas utilizadas para calcular a osmolalidade sérica. Clinicamente, a fórmula mais simples é:

$$\text{Osmolalidade sérica [mmol/kg]} = 2 \times \text{soro [sódio] [mmol/kg]}$$

Esta simples fórmula só funciona se a concentração sérica de ureia e glicose estiver dentro dos intervalos de referência. Se uma, ou ambas, estiverem anormalmente altas, a concentração de uma, ou ambas (em mmol/L) deve ser adicionada para dar a osmolalidade calculada. Às vezes, há uma diferença aparente entre a osmolalidade calculada e a medida. Isto é chamado de *lacuna osmolar* (p. 17).

Pressão oncótica

A barreira entre os compartimentos intravascular e intersticial é a membrana capilar. Pequenas moléculas movem-se livremente através desta membrana e,

logo, não são osmoticamente ativos nela. As proteínas plasmáticas, em contraste, não atravessam livremente a membrana e exercem pressão coloide osmótica, conhecida como pressão oncótica (a concentração de proteína do fluido intersticial é bem mais baixa que do que a do sangue). O balanço osmótico e as forças hidrostáticas ao longo da membrana capilar podem ser alterados se a concentração de proteínas plasmáticas mudar significativamente (p. 50).



Nota clínica

Quando a água se move através das membranas celulares, as células podem se encolher ou se expandir. Quando isso acontece no cérebro, pode resultar em sinais e sintomas neurológicos.

Balanço de fluidos e eletrólitos: conceitos e vocabulário

- O corpo possui dois compartimentos de fluidos principais, o de fluido intracelular e o de fluido extracelular.
- O de FIC é duas vezes maior do que o de FEC.
- A retenção de água causará um aumento no volume de ambos FEC e FIC.
- A perda de água (desidratação) resultará em um decréscimo no volume de ambos FEC e FIC.
- Os íons sódio são os principais cátions do FEC.
- Os íons potássio são os principais cátions de FIC.
- Os volumes do FEC e do FIC são estimados pelo conhecimento do histórico do paciente e pelo exame clínico.
- A osmolalidade sérica pode ser medida diretamente ou calculada a partir da concentração de sódio sérico, ureia e glicose.

7 Balanço de água e sódio

A água corporal e os eletrólitos que ela contém estão em um estado de fluxo constante. Ingerimos líquidos, comemos, urinamos e suamos; durante todos estes eventos mantemos um estado estável. Um tanque de gasolina do motor de um carro pode conter até 42 L, volume similar ao conteúdo total de água do organismo em um homem médio de 70 kg. Se 2 L fossem perdidos rapidamente deste tanque, este evento provavelmente mal seria percebido pelo sensor de combustível. Entretanto, se perdêssemos o mesmo volume de nossos compartimentos intravasculares estaríamos seriamente ameaçados. Nós somos vulneráveis a mudanças em nossos compartimentos de fluidos, e existem vários mecanismos homeostáticos importantes para prevenir ou minimizar estes eventos. As mudanças na concentração de eletrólitos também são mantidas ao mínimo possível.

Para sobreviver, os organismos multicelulares precisam manter o seu volume de FEC. Humanos privados de fluidos morrem após poucos dias de colapso circulatório como resultado da redução da água corporal total. A falha na manutenção do volume de FEC, com a consequente alteração na circulação sanguínea, leva rapidamente à morte tecidual devido à falta de oxigênio e nutrientes e acúmulo de excretas.

Água

O balanço normal de água está ilustrado na [Figura 71](#).

O consumo de água depende de hábitos sociais e é muito variável. Algumas pessoas bebem menos que meio litro por dia, enquanto outros podem absorver mais de 5 L em 24 horas sem danos. A sede raramente é um fator determinante do consumo nas sociedades ocidentais.

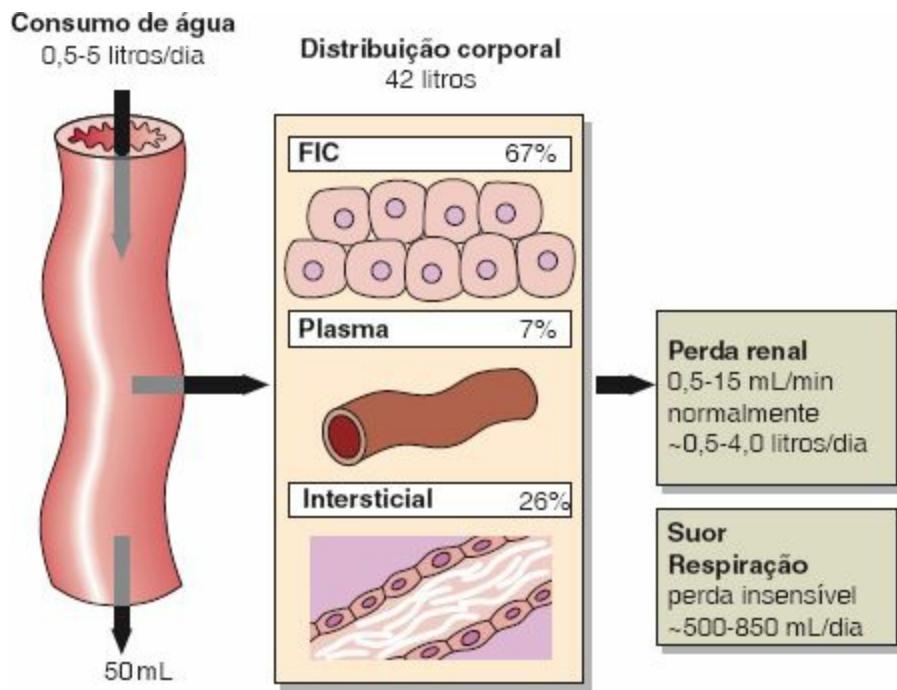


Fig 7.1 Balanço normal de água.

A perda de água é igualmente variável e normalmente vista como mudanças no volume de urina produzida. Os rins podem responder rapidamente a necessidades corporais de excreção de água. O fluxo de urina pode variar enormemente em um curto período. Entretanto, mesmo quando não há necessidade de conservar água, uma pessoa não pode interromper completamente a produção de urina. A água total corporal permanece notavelmente constante e saudável, apesar de flutuações massivas no consumo. A excreção de água pelos rins é fortemente controlada pela arginina vasopressina (AVP; também chamada de hormônio antidiurético, ADH).

O corpo está continuamente perdendo água através da pele, como na perspiração e através dos pulmões durante a respiração. Isto é chamado de perda "insensível". Esta perda de água compreende entre 500 e 850 mL/dia. A água também pode ser perdida em razão de fistulas, diarreia ou vômito prolongado.

AVP e a regulação da osmolalidade

Células especializadas no hipotálamo percebem diferenças entre sua osmolalidade intracelular e a do fluido extracelular, ajustando a secreção de AVP pela glândula pituitária posterior. Uma osmolalidade em ascensão promove a secreção de AVP, enquanto o declínio da osmolalidade interrompe a secreção (Fig. 7.2). A AVP faz com que a água seja retida nos rins. A privação de fluidos resulta na estimulação da secreção endógena de AVP, o que reduz a taxa de fluxo urinário a até 0,5 mL/minuto de forma a conservar a água corporal. Entretanto, dentro de uma hora após a ingestão de 2 L de água, o fluxo de urina pode subir

para 15 mL/minuto, uma vez que a secreção de AVP está interrompida. Logo, ao regular a excreção de água, ou sua retenção, a AVP mantém as concentrações de eletrólitos no organismo.

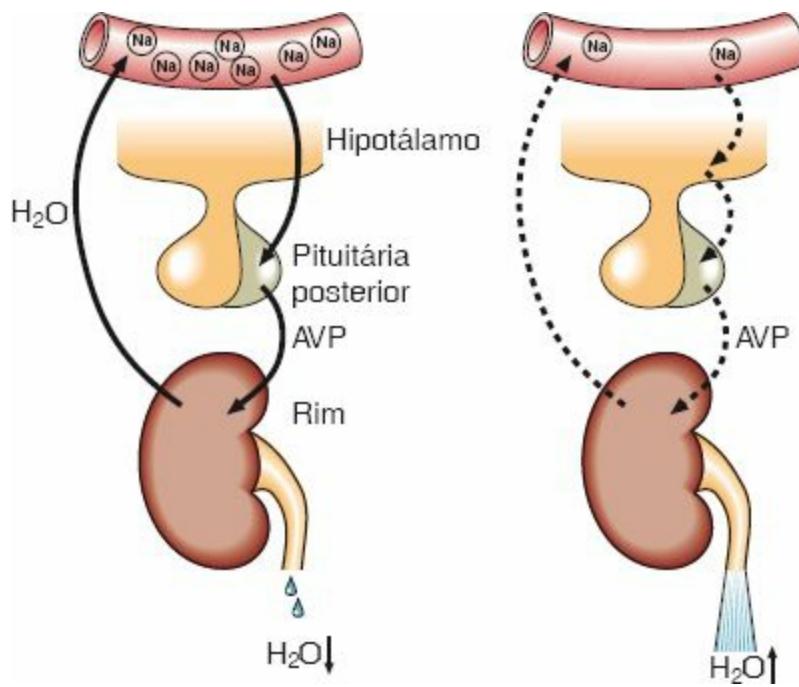


Fig 7.2 Regulação do balanço de água pela AVP e pela osmolalidade.

Sódio

O sódio total corporal de um homem com 70 kg é, aproximadamente, 3.700 mmol, dos quais, aproximadamente, 75% são intercambiáveis (Fig. 7.3). Um quarto do sódio corporal é chamado não intercambiável, o que significa que está incorporado em tecidos como osso e possui baixa taxa de renovação. A maior parte do sódio intercambiável está no fluido extracelular. No FEC, que compreende ambos os fluidos plasmático e intersticial, a concentração de sódio é fortemente regulada em torno de 140 mmol/L.

O consumo de sódio é variável, uma variação de menos de 100 mmol/dia a mais de 300 mmol/dia pode ser encontrada em sociedades ocidentais. Num indivíduo saudável, o sódio corporal total não muda, mesmo que o consumo caia para tão pouco quanto 5 mmol/ dia ou esteja tão alto quanto 750 mmol/dia.

A perda de sódio é igualmente variável. Em termos práticos, a excreção de sódio na urina iguala-se ao consumo de sódio. A maior excreção de sódio ocorre pelos rins. Parte do sódio é perdido no suor (aproximadamente 5 mmol/dia) e nas fezes (aproximadamente 5 mmol/dia). A doença do trato gastrointestinal é geralmente a maior rota de perda de sódio. Este é um importante aspecto clínico, especialmente na prática pediátrica, visto que a diarreia infantil pode resultar em morte por depleção de sal e água.

Consumo de sódio
 $<100->300$ mmol/dia

Distribuição corporal
3.700 mmol

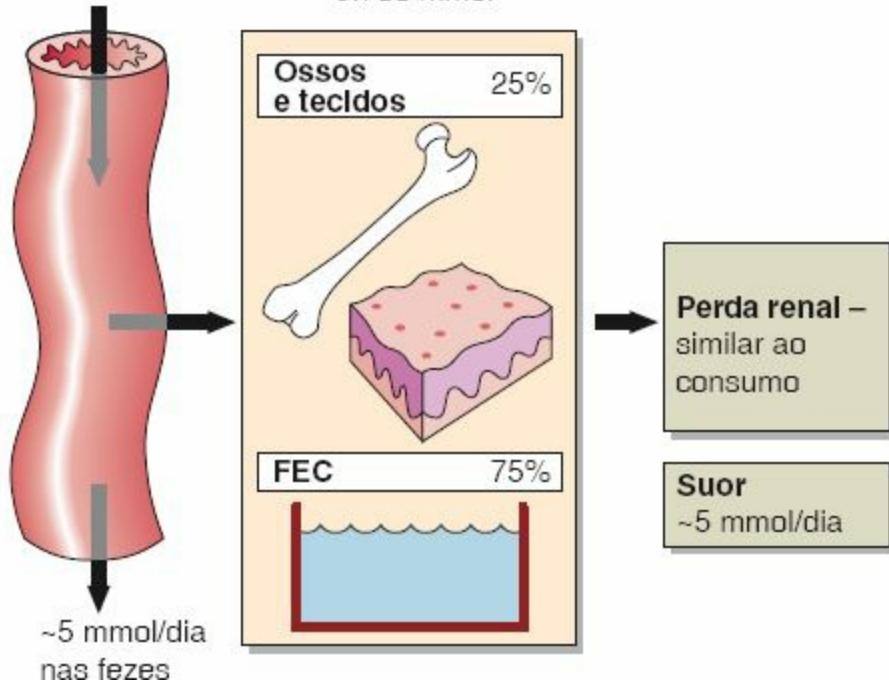


Fig 7.3 **Balanço normal de sódio.**

A excreção de sódio urinário é regulada por dois hormônios:

- aldosterona
- peptídeo natriurético atrial

Aldosterona

A aldosterona diminui a excreção de sódio pela urina pelo aumento da reabsorção nos túbulos renais às custas de íons potássio e hidrogênio. A aldosterona também estimula a conservação de sódio pelas glândulas sudoríparas e pelas células da mucosa do cólon, mas em circunstâncias normais estes efeitos são triviais. Um forte estímulo para a secreção de aldosterona é o volume do FEC. Células especializadas no aparato justaglomerular do néfron monitoram a queda da pressão sanguínea e secretam renina, um primeiro passo em uma sequência de eventos que leva à secreção de aldosterona pela zona glomerular do córtex adrenal (Fig. 7.4).

Peptídeo natriurético atrial

O peptídeo natriurético atrial é um hormônio polipeptídico predominantemente secretado por cardiomiócitos do átrio direito do coração. Ele aumenta a excreção de sódio urinário. O papel fisiológico deste hormônio, se de fato há, permanece desconhecido, mas ele provavelmente tem um papel na regulação do volume do FEC e balanço sódico. Até este momento, nenhum estado pode ser atribuído a

uma desordem primária da secreção do peptídeo natriurético atrial.

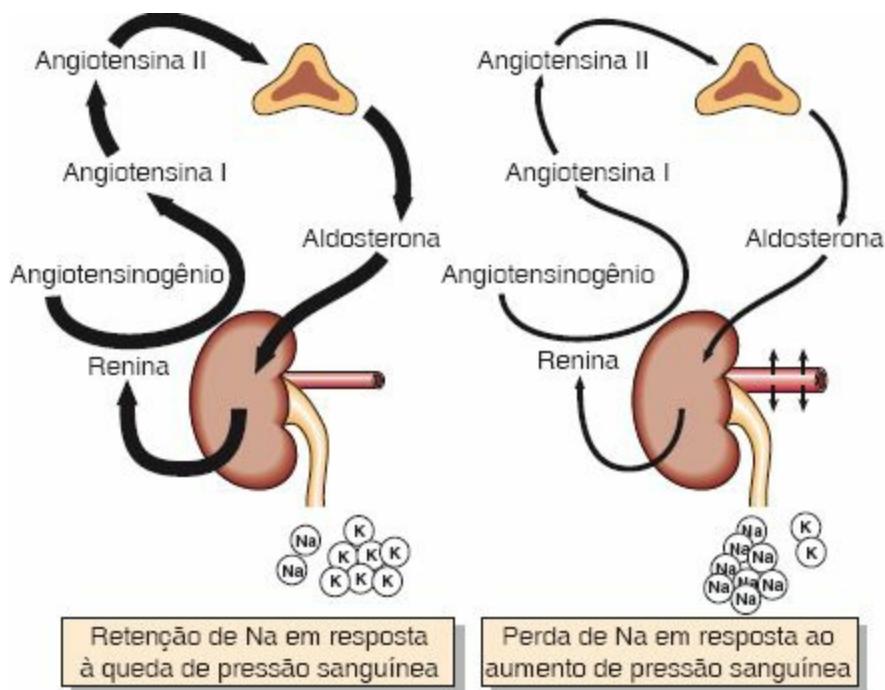


Fig 7.4 Regulação do balanço de sódio pela aldosterona.

Regulação do volume

É importante perceber que a água só permanecerá no compartimento extracelular se for retida lá pelo efeito osmótico dos íons. Como o sódio (e ânions acompanhantes, principalmente cloro) são muito restritos ao compartimento extracelular, a quantidade de sódio no FEC determina qual será o volume do compartimento. Este é um conceito importante.

A aldosterona e a AVP interagem para manter o volume e a concentração do FEC normais. Considere um paciente que tem vomitado e apresenta diarreia devido a uma infecção gastrointestinal. Sem consumo, o paciente torna-se depletado de fluidos. A água e o sódio foram perdidos. Como o volume do FEC está baixo, a secreção de aldosterona está alta. Logo, conforme o paciente começa a ingerir fluidos oralmente, qualquer sal ingerido é maximamente retido. Como isto aumenta a osmolalidade do FEC, a ação da AVP, então, assegura que a água também será retida. Logo, a interação entre a aldosterona e a AVP continua até que o volume e a composição do fluido de FEC retornem ao normal.

Caso clínico 3

Um homem está preso em um prédio que desabou após um terremoto. Ele não apresenta nenhuma lesão severa ou perda de sangue. Ele não tem acesso a comida ou água até ser resgatado após 72 horas.

• **O que terá acontecido com seus compartimentos de fluidos corporais?**

Comentários na p. 164.



Nota clínica

A avaliação do volume dos compartimentos de fluidos corporais não é feita no laboratório de bioquímica clínica. Este teste deve ser feito clinicamente pelo histórico do paciente e exame.

Balanço de água e sódio

- A água é perdida do corpo como urina e como perdas “insensíveis” obrigatórias pela pele e pulmões.
- O sódio pode ser perdido do corpo na urina ou pelo intestino, p. ex., vômito prolongado, diarreia e fistula intestinal.
- A arginina vasopressina (AVP) regula a perda de água renal e causa mudanças na osmolalidade dos compartimentos dos fluidos corporais.
- A aldosterona regula a perda de sódio renal e controla o conteúdo de sódio no FEC.
- Mudanças no conteúdo de sódio do FEC causam mudanças no volume deste compartimento devido à ação combinada da AVP e da aldosterona.

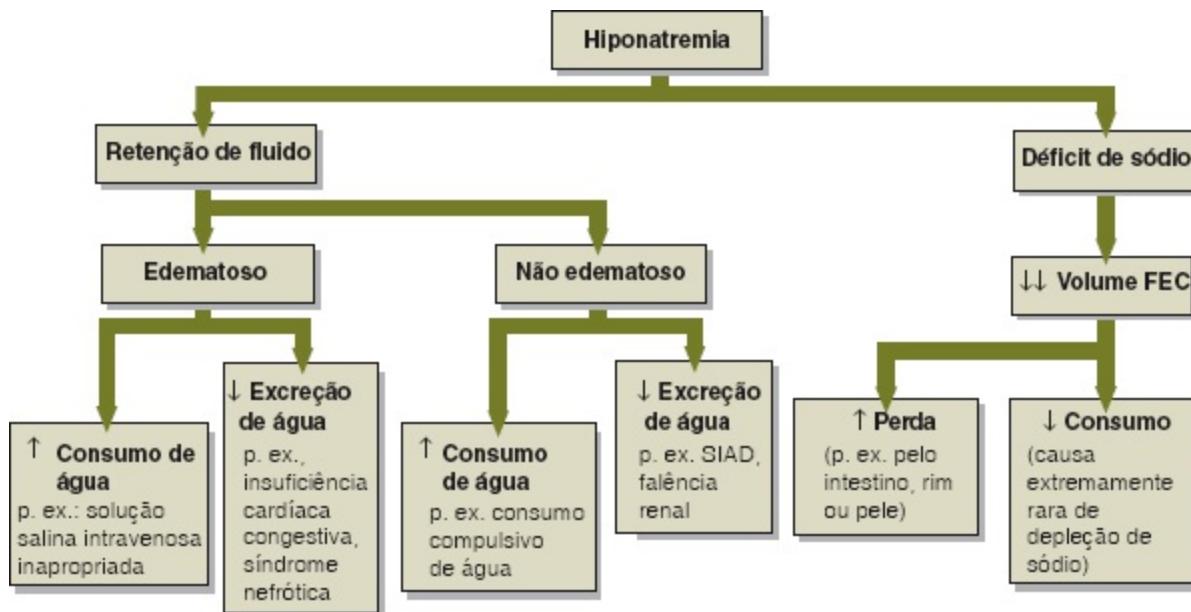
8 Hiponatremia: fisiopatologia

A hiponatremia é definida como a concentração sérica de sódio abaixo do intervalo de referência de 133-146 mmol/L. Esta é a anormalidade eletrolítica mais frequentemente encontrada na bioquímica clínica.

Desenvolvimento de hiponatremia

A concentração sérica de sódio é simplesmente uma razão, de sódio (em milimoles) para água (em litros) e a hiponatremia pode surgir tanto pela perda de íons sódio ou retenção de água.

- **Perda de sódio.** O sódio é o principal cátion extracelular e tem um papel importante na manutenção do volume e da pressão sanguíneos, pela regulação osmótica passiva do movimento da água. Logo, quando ocorre perda significativa de sódio, a água é perdida com ele, levando ao desenvolvimento de sinais clínicos característicos associados à depleção do compartimento FEC. A depleção primária de sódio deve sempre ser ativamente considerada apenas para ser excluída; caso contrário, as consequências podem ser fatais.
- **Retenção de água.** A retenção de água nos compartimentos do corpo dilui os constituintes do espaço extracelular, incluindo o sódio, e causando a hiponatremia. A retenção de água ocorre mais frequentemente do que a perda de sódio e, quando não há evidência de perda de fluido pelo histórico ou exame, a retenção de água é o mecanismo mais provável.



Retenção de água

As causas da hiponatremia devido à retenção de água estão mostradas na Figura 8.1. A retenção de água geralmente resulta de alterações na excreção de água e raramente do consumo aumentado (ingestão compulsiva de água). A maioria dos pacientes que estão hiponatrêmicos devido à retenção de água têm a síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIAD). A SIAD é encontrada em muitas condições, p.ex. infecção, malignidade, doença do tórax e trauma (incluindo cirurgia); a síndrome também pode ser induzida por drogas. A SIAD resulta da secreção inapropriada de AVP. Enquanto em pessoas saudáveis a concentração de AVP flutua entre 0 e 5 pmol/L devido à mudanças na osmolalidade, na SIAD grandes aumentos (não osmóticos até 500 pmol/L) podem ser vistos. Poderosos estímulos não osmóticos incluem hipovolemia e/ou hipotensão, náusea e vômito, hipoglicemias e dor. A frequência com a qual a SIAD ocorre na prática clínica reflete a prevalência generalizada destes estímulos. Deve-se reforçar que o aumento da secreção de AVP induzida por hipovolemia, por exemplo, é um mecanismo completamente apropriado para tentar restaurar o volume sanguíneo para condições normais. O termo “inapropriada” na SIAD é utilizado especificamente para indicar que a secreção de AVP é inapropriada *para a osmolalidade sérica*.

A AVP tem outros efeitos no corpo, além da regulação da água pelos rins (Tabela 8.1).

Perda de sódio

As causas da hiponatremia devido à perda de sódio estão mostradas na Figura 8.1. A depleção de sódio ocorre efetivamente apenas quando há perda patológica de sódio, tanto pelo trato gastrointestinal quanto pela urina. As perdas gastrointestinais (Tabela 8.2) comumente incluem aquelas advindas de vômito e diarreia; em pacientes com fistula devido à doença intestinal, a perda pode ser severa. A perda urinária pode resultar de deficiência mineralocorticoide (especialmente aldosterona) ou de drogas que antagonizam a aldosterona, por exemplo, espironolactona.

Tabela 8.1 Ações da AVP, além da regulação renal de água

- Potente vasoconstritor
- Potente estimulador hormonal da glicogenólise hepática
- Aumenta a concentração plasmática do Fator VIII – justificativa do uso do análogo de AVP, DDAVP, em hemofilia branca
- Aumenta a secreção de ACTH pela pituitária anterior, elevando a produção de cortisol

Tabela 8.2 Guia da composição eletrolítica de fluidos gastrointestinais

Fluido	Concentração		
	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
	<u>mmol/L</u>		
Suco gástrico	70	10	110
Fluido do intestino delgado	120	10	100
Diarréia	50	30	50
Muco retal	100	40	100
Fluidos biliar, pleural e peritoneal	140	5	100

Inicialmente, em todas as situações anteriores, a perda de sódio é acompanhada pela perda de água e a concentração de sódio permanece normal. Conforme a perda de sódio e água prosseguem, a redução de volume do FEC e do sangue estimula a secreção não osmótica de AVP, sobrepondo-se ao mecanismo de controle osmótico. O aumento na secreção de AVP causa a retenção de água e logo os pacientes tornam-se hiponatrêmicos. Outra razão para os pacientes com perda de sódio tornarem-se hiponatrêmicos é o déficit de fluidos isotônicos que contenham sódio, que são repostos por água.

Como indicado anteriormente, quando ocorre uma depleção significativa de sódio, a água é perdida junto, levando aos sinais clínicos característicos da depleção do volume do FEC e do sangue. No contexto da hiponatremia, esses achados são diagnóstico de depleção de sódio; os achados clínicos são evidências de depleção de fluidos (água), enquanto a hiponatremia indica que a razão de sódio para água está reduzida.

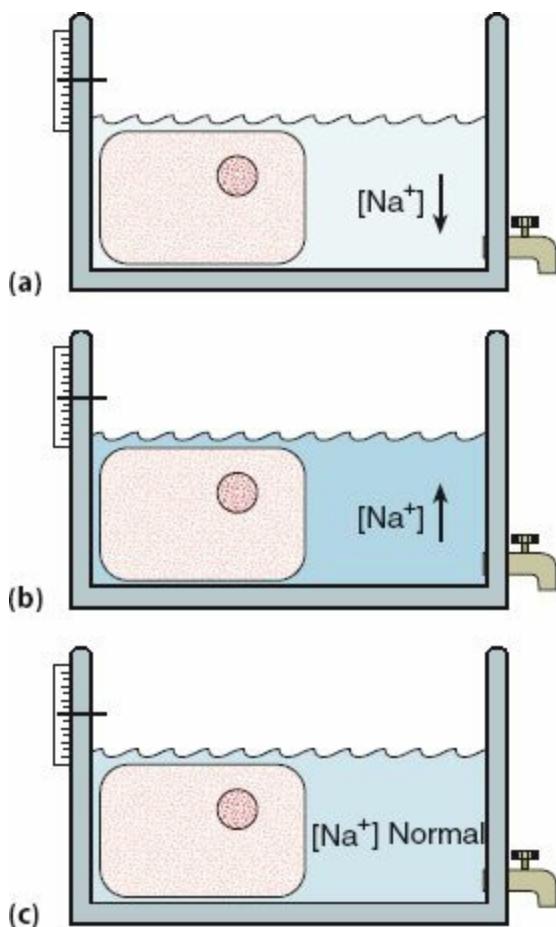


Fig 8.2 **Modelo do tanque de água mostrando que o volume de FEC reduzido pode estar associado à $[Na^+]$ sérica reduzida, aumentada ou normal.**

Depleção de sódio – uma palavra de advertência

Nem todos os pacientes com depleção de sódio são hiponatrêmicos. Pacientes com perda de sódio devido à diurese osmótica podem tornar-se hipernatrêmicos se a quantidade de água perdida for maior do que a de sódio. A depleção de sódio que leva ao risco de morte pode estar presente também em concentração sérica de sódio normal. Em resumo, a concentração de sódio sérica por si só não provê informação sobre a presença ou severidade da depleção de sódio (Fig. 8.2). O histórico e a examinação clínica são muito mais úteis para este fim.

Pseudo-hiponatremia

A hiponatremia é, às vezes, relatada em pacientes com hiperproteinemia ou hiperlipidemia severa. Nestes pacientes, a quantidade aumentada de proteína ou lipoproteína ocupa mais volume de plasma do que o usual, e a água ocupa menos volume (Fig. 8.3). O sódio e outros eletrólitos são distribuídos apenas na fração de água, e estes pacientes possuem uma concentração normal de sódio na água de seu plasma. Entretanto, muitos dos métodos utilizados em instrumentos analíticos medem a concentração de sódio no volume de plasma

total, e não levam em conta que a fração de água ocupa menos volume no plasma total do que o usual. Um artefato de técnica no resultado, de baixo sódio, pode ser obtido nestas circunstâncias. Deve-se suspeitar desta pseudo-hiponatremia se houver discrepância entre o grau aparente de hiponatremia e os sintomas que devem ser esperados devido à baixa concentração de sódio (pp. 18-19), por exemplo um paciente com a concentração de sódio de 110 mmol/L que seja completamente assintomático. A osmolalidade do soro não é afetada por qualquer mudança na fração de volume do plasma total ocupado por proteínas ou lipídeos, uma vez que estes não são dissolvidos na fração aquosa e, logo, não contribuem para a osmolalidade. A osmolalidade normal em um paciente com hiponatremia severa é, deste modo, forte sugestivo de pseudo-hiponatremia. Isto pode ser verificado formalmente por meio do cálculo da lacuna osmolal, a diferença entre a osmolalidade *medida* e a osmolalidade *calculada* (p. 13).

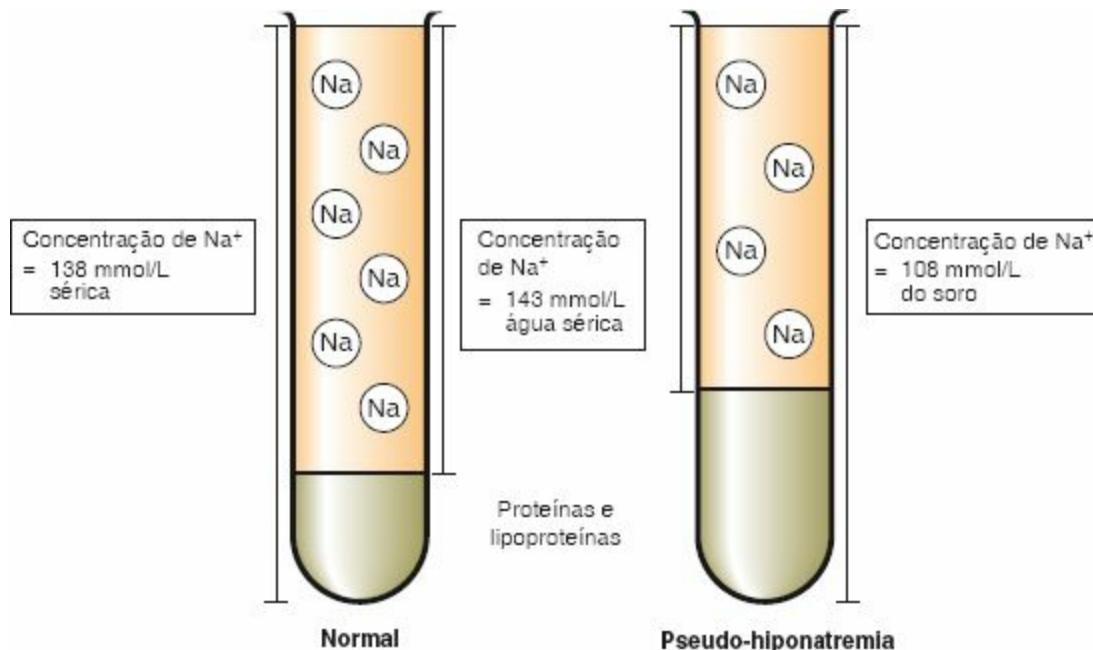


Fig 8.3 Pseudo-hiponatremia.

Caso clínico 4

Uma mulher de 64 anos foi internada com anorexia, perda de peso e anemia. O carcinoma de colón foi diagnosticado. Ela estava normotensa e não havia edema. Os resultados de exames bioquímicos foram obtidos logo após a internação.

Na^+	K^+	Cl^- mmol/L	HCO_3^-	Ureia	Creatinina $\mu\text{mol/L}$
123	3,9	86	22	6,2	115

A osmolalidade sérica foi medida em 247 mmol/kg; a osmolalidade da urina foi de 178 mmol/kg.

- **Como pode ser explicada a hiponatremia desta paciente?**
- **Qual é a contribuição da osmolalidade da urina para o diagnóstico?**

Comentários na p. 164.



Nota clínica

O edema não é apenas a consequência secundária do hiperaldosteronismo. Em algumas situações, os fatores que causam a expansão do compartimento FEC (como inflamação ou retorno venoso restrito) são localizados.

Hiponatremia: fisiopatologia

- A hiponatremia devido à retenção de água é o distúrbio bioquímico mais comum na prática clínica. Em muitos pacientes a regulação não osmótica de AVP sobrepuja ao mecanismo osmótico regulatório e isto resulta em retenção de água, que é um aspecto não específico da doença.
- A hiponatremia pode ocorrer no paciente com perdas de fluidos pelo trato gastrointestinal ou renal causadoras da depleção de sódio. A baixa concentração de sódio no soro ocorre devido à retenção de água estimulada pelo aumento da secreção de AVP.

9 Hiponatremia: avaliação e tratamento

Avaliação clínica

Durante a avaliação de pacientes hiponatrêmicos, os médicos devem se questionar com diversas perguntas.

- Trata-se de uma hiponatremia perigosa (com risco de morte)?
- A causa é retenção de água ou perda de sódio?
- Como devo tratar este paciente?

Para responder a essas perguntas, os médicos devem levar em consideração o histórico do paciente, resultados de exames clínicos e laboratoriais. Cada um destes fatores gera valiosas informações.

Severidade

Para avaliar o risco de séria morbidade ou mortalidade em um paciente com hiponatremia, várias informações devem ser utilizadas:

- presença de sinais ou sintomas atribuíveis à hiponatremia
- evidência de depleção de sódio
- concentração sérica de sódio
- velocidade na qual a concentração de sódio caiu da normal para o seu nível atual.

A concentração sérica de sódio por si só já é uma indicação de hiponatremia grave ou com risco de morte. Muitos médicos experientes utilizam a concentração de 120 mm/L como limite na avaliação do risco (o risco diminui em concentrações significativamente maiores que 120 mmol/L e aumenta rapidamente em concentrações menores que 120 mmol/L). Entretanto, este limite arbitrário deve ser aplicado com cuidado, particularmente se não se souber quanto rapidamente a concentração de sódio caiu do nível normal para o atual. Um paciente cujo sódio sérico cai de 145 para 125 mmol/L em 24 horas pode estar em grande risco.

Frequentemente, o médico deve fazer a avaliação de risco do paciente baseado apenas no histórico e, especialmente, no exame clínico. Os sintomas da hiponatremia refletem disfunção neurológica resultante de super-hidratação

cerebral induzida pela hipo-osmolalidade. Os sintomas são inespecíficos e incluem náusea, desconforto, dor de cabeça, letargia e um nível reduzido de consciência. Convulsões, coma e sinais neurológicos focais não são comumente vistos até que a concentração de sódio esteja abaixo de 115 mmol/L.

Se houver evidência clínica de depleção de sódio (ver a seguir), há alto risco de mortalidade caso o tratamento não seja iniciado rapidamente.

Mecanismo

Histórico

Perda de fluido (p. ex., do intestino ou rins) deve sempre ser considerado como um indicativo primário de perda de sódio. Mesmo que não haja uma razão estabelecida para a perda de sódio, o paciente deve ser questionado quanto a sintomas que podem refletir a depleção de sódio, como tontura, fraqueza e desorientação.

Se não houver histórico de perda de fluido, a retenção de água é a razão mais provável. Muitos pacientes não apresentarão um histórico de retenção de água; logo, a anamnese deve ser voltada para a identificação de possíveis causas da SIADH (síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético). Por exemplo, rigores indicam infecção, perda de peso indica malignidade.

Exame clínico

Os sinais clínicos característicos de FEC (fluído extracelular) e depleção de volume sanguíneo estão exemplificados na [Figura 9.1](#). Esses sinais devem sempre ser buscados, uma vez que, em pacientes hiponatrêmicos, são diagnósticos de depleção de sódio. Se eles estiverem presentes no estado de repouso, a depleção de sódio é de severo risco de morte e o tratamento urgente é necessário. Nas fases precoces da depleção sódica a hipotensão da postura pode ser o único sinal. Em contraste, mesmo quando a retenção de água é uma forte suspeita, pode não haver sinais clínicos de excesso de água. Há duas boas razões para este fato. Primeiro, retenção de água devido a SIADH (a explicação mais usual) ocorre de forma gradual, frequentemente no curso de semanas ou meses. Segundo, a retenção de água é igualmente distribuída por todos os compartimentos do corpo, logo o aumento no volume do FEC é minimizado.

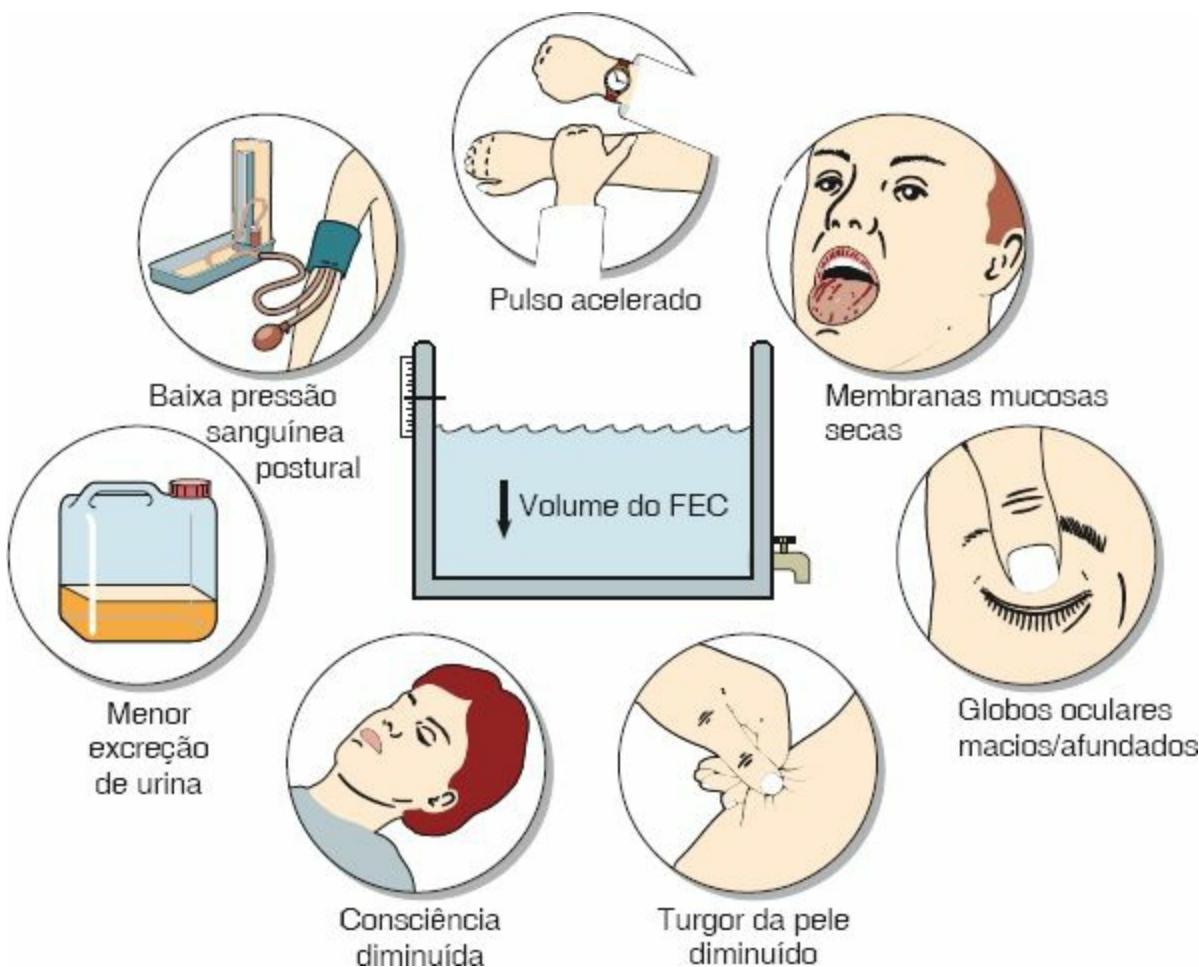


Fig 9.1 Aspectos clínicos da depleção do FEC dos compartimentos.

Bioquímica

A depleção de sódio é diagnosticada principalmente por meio de evidências clínicas, enquanto, em pacientes com suspeita de retenção de água, o histórico e os exames clínicos podem ser irrelevantes. Entretanto, tanto a depleção de sódio quanto a SIADH produzem o mesmo perfil bioquímico ([Tabela 9.1](#)) com osmolalidade sérica reduzida refletindo a hiponatremia e alta osmolalidade da urina refletindo secreção da arginina vasopressina (AVP). Na depleção de sódio, a secreção de AVP é apropriada à hipovolemia resultante da perda de sódio e água; na SIADH não é apropriado (não osmótico). A excreção de sódio pela urina está frequentemente aumentada na SIADH (um estado hipervolêmico). Ela pode estar baixa ou alta na depleção de sódio dependendo se a perda patológica ocorre pelo intestino ou pelo rim.

Tabela 9.1 Aspectos clínicos e bioquímicos da depleção de sódio e da SIADH

	Depleção de sódio	Retenção de água
Sintomas*	Frequentemente presente, por exemplo, tontura, desorientação, colapso	Usualmente ausentes
	Frequentemente presente. Sinais de depleção de volume, por	

Sinais*	exemplo, hipotensão (Fig. 9.1)	Usualmente ausentes
Valor clínico dos sinais	Diagnóstico de depleção de sódio	O edema estreita o diagnóstico diferencial
Curso clínico	Rápido	Lento
Osmolalidade sérica	Baixa	Baixa
Osmolalidade da urina	Alta	Alta
Excreção urinária de sódio	Baixa se houver perda de sódio via intestino/rim	Variável, mas comumente aumentada
Balanço de água	Baixo	Alto
Balanço de sódio	Baixo	Normal Alto se houver edema
Objetivo do tratamento	Repor sódio	Restringir água Natriurese se houver edema

* Relativos especificamente ao mecanismo. Pode haver sintomas/sinais relacionados à causa do quadro.

Edema

Edema é o acúmulo de fluido no compartimento intersticial. O edema é rapidamente detectado pela observação de depressões nas extremidades inferiores de pacientes ambulantes (Fig. 9.2), ou na área sacral de pacientes em repouso. Estas depressões surgem devido à redução do volume sanguíneo circulante efetivo, à insuficiência cardíaca ou hipoalbuminemia.

A resposta a esse quadro é o hiperaldosteronismo secundário. A aldosterona causa retenção de sódio (e água), consequentemente expandindo o volume do FEC. Pacientes com edema tornam-se hiponatrêmicos apesar da retenção de sódio, porque a hipovolemia efetiva também estimula a secreção de AVP, resultando em retenção adicional de água (Fig. 9.3).



Fig 9.2 **Depressões formadas por edema.** Após pressionar a pele firmemente por alguns segundos uma endentação ou depressão pode ser vista.

Tratamento

Pacientes hipovolêmicos são depletados de sódio e devem ter sódio administrado. Pacientes normovolêmicos tendem a reter água e devem ser restritos de fluidos. Pacientes edematosos possuem um excesso de sódio total corporal e água; eles devem receber diuréticos para induzir a natriurese e ter acesso restrito a fluidos. Tratamentos mais agressivos (geralmente requerendo solução salina hipertônica) podem ser indicados se os sintomas atribuíveis à hiponatremia estiverem presentes ou a concentração de sódio estiver abaixo de 110 mmol/L.

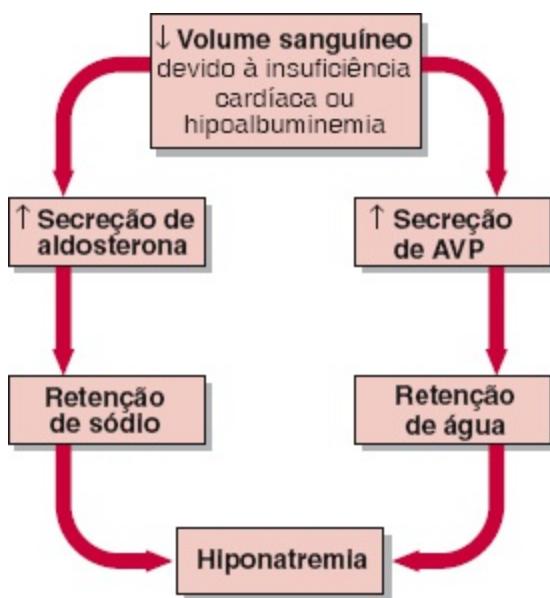


Fig 9.3 O desenvolvimento de hiponatremia no paciente edematoso.



Nota clínica

O uso de soluções orais de glicose e sal (soro fisiológico) para a correção da depleção de sódio na diarreia por infecção é um dos maiores avanços terapêuticos do último século e salva vidas, particularmente, em países em desenvolvimento.

Médicos de família, enfermeiras e até mesmo parentes são capazes de tratar a depleção de sódio utilizando o soro fisiológico e sem realizar exames bioquímicos.

Caso clínico 5

Um homem de 42 anos foi internado com um histórico de diarreia severa há dois dias, acompanhado de náusea e vômito. Durante este período ele consumiu apenas água. Ele estava fraco, impossibilitado de se manter em pé e, em repouso, sua pulsação estava em 104/minuto e a pressão sanguínea, em 100/55 mmHg. No momento da internação seus exames bioquímicos apresentavam os seguintes resultados:

Na^+	K^+	Cl^- mmol/L	HCO_3^-	Ureia	Creatinina $\mu\text{mol/L}$
131	3,0	86	19	17,8	150

• Qual é o tratamento mais apropriado para este paciente?

Comentário na p. 164.

Hiponatremia: avaliação clínica e tratamento

- Pacientes com hiponatremia em decorrência da depleção de sódio mostram sinais clínicos de perda de fluidos, como hipotensão. Eles não têm edema.
- O tratamento da hiponatremia, devido à depleção de sódio, deve ser reposição de sódio e água, preferencialmente por via oral.
- Pacientes hiponatrêmicos sem edema, que possuem ureia e creatinina séricas e pressão sanguínea normais, possuem excesso de água. Este quadro pode ser tratado com restrição de fluidos.
- Pacientes hiponatrêmicos com edema tendem a apresentar excesso de água e sódio. Estes pacientes devem ser tratados com diuréticos e restrição de fluidos.

10 Hipernatremia

A hipernatremia é um aumento na concentração sérica de sódio acima do intervalo referencial de 133-146 mmol/L. Assim como a hiponatremia desenvolve-se devido à perda de sódio ou retenção de água, a hipernatremia desenvolve-se tanto pela perda de água quanto pelo ganho de sódio.

Perda de água

A perda de água pura pode ocorrer pelo consumo diminuído ou perda excessiva. A hipernatremia severa devido ao baixo consumo é mais frequentemente vista em pacientes idosos, tanto pelo fato de pararem de comer e beber voluntariamente quanto por serem incapazes de conseguir ingerir bebidas, por exemplo, um paciente inconsciente após um acidente vascular. O consumo insuficiente para reposição da perda insensível de água é a causa da hipernatremia. A insuficiência da secreção de AVP, ou sua ação, é uma causa menos comum, resultando em perda de água e hipernatremia. Isto é chamado de diabetes insípido e é descrito como diabetes central se resulta da secreção insuficiente de AVP ou nefrogênica se os túbulos renais não respondem à AVP.

As *perdas de água e sódio* podem resultar em hipernatremia se a perda de água exceder a perda de sódio. Isto pode acontecer na diurese osmótica, como visto no paciente com diabetes melito mal controlada ou devido à sudorese excessiva ou diarreia, especialmente em crianças. Entretanto, a perda de fluidos corporais por vômito ou diarreia geralmente resulta em *hiponatremia* (pp. 16-17).

Ganho de sódio

A hipernatremia devido ao consumo de sódio (em geral referido genericamente como “envenenamento por sal” mesmo quando não se suspeita de dano infligido de forma proposital) é bem menos comum do que a perda de água. E, justamente por isso, não é percebida, visto que não é suspeitada. Ela pode ocorrer em diversos contextos clínicos, cada um bem diferente. Em um primeiro momento, o bicarbonato de sódio é, às vezes, administrado para corrigir acidose com risco de morte. Entretanto, não se considera sempre que a concentração de sódio em 8,4% de bicarbonato de sódio é de 1.000 mmol/L. Uma solução menos concentrada (1,26%) está disponível e é preferida. Em seguida, casos de quase afogamento em água salgada levam à ingestão de quantidades significativas de

salmoura, na qual a concentração de sódio está, mais uma vez, muito acima da fisiológica. Depois, crianças são suscetíveis à hipernatremia se alimentadas com dieta de alto conteúdo de sódio, tanto por acidente quanto propositalmente. Por exemplo, a administração de uma colher de sopa de NaCl a um recém-nascido pode elevar o sódio plasmático em até 70 mmol/L.

O paralelo patofisiológico à administração de sódio é a condição rara de hiperaldosteronismo primário (síndrome de Conn), na qual há secreção excessiva de aldosterona e consequente retenção de sódio pelos túbulos renais. Achados similares podem ser feitos no paciente com síndrome de Cushing, em que há produção em excesso de cortisol. O cortisol possui baixa atividade mineralocorticoide. Entretanto, em ambas as condições a concentração de sódio sérico raramente ultrapassa o valor de 150 mmol/L. Os mecanismos de hipernatremia estão resumidos na [Figura 10.1](#).

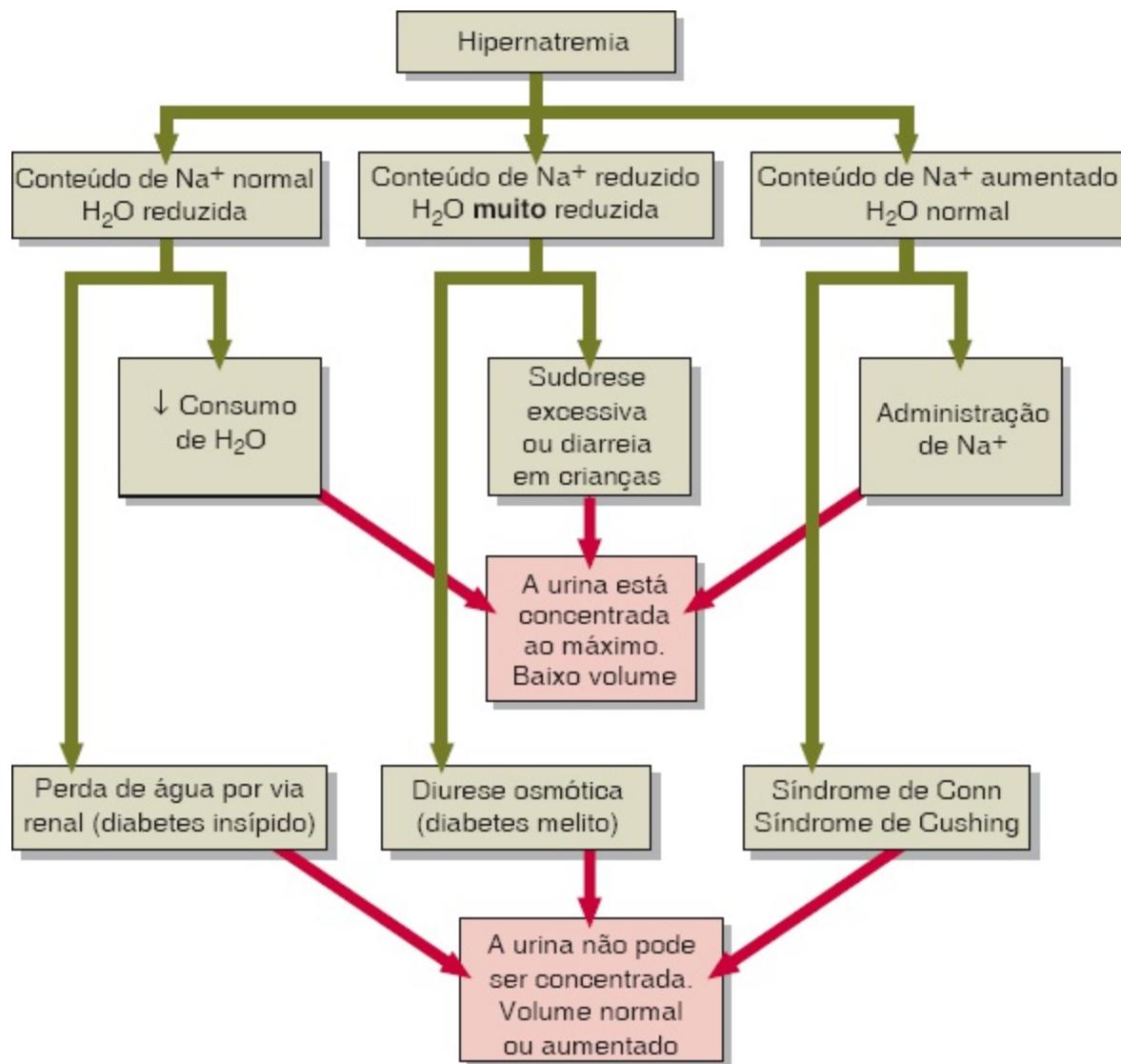


Fig 10.1 **Causas da hipernatremia.**

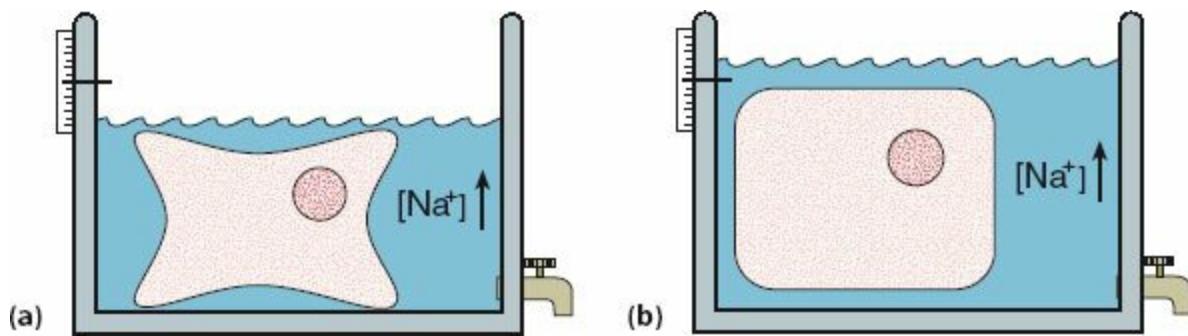


Fig 10.2 A hipernatremia é comumente associada ao volume de FEC contraído e menos comumente associada a um compartimento expandido. (a) Volumes de FEC e FIC estão reduzidos. (b) O volume de FEC apresenta-se ligeiramente expandido; o volume de FIC está normal.

Aspectos clínicos

A hipernatremia pode estar associada ao volume de FEC (fluído extracelular) diminuído, normal ou expandido (Fig. 10.2). O contexto clínico é importante em todos os aspectos. Durante a hipernatremia branda (sódio < 150 mmol/L), se o paciente apresenta óbvios aspectos clínicos de desidratação (Fig. 10.3), é mais provável que o volume de FEC esteja reduzido e que se esteja lidando com ambas as perdas de água e sódio. Durante a hipernatremia mais severa (sódio entre 150 e 170 mmol/L), a perda de água pura é a causa provável se os sinais clínicos de desidratação são brandos em relação à severidade da hipernatremia. Isto ocorre pois a perda de água pura é homogeneamente distribuída pelos compartimentos do corpo (FEC e FIC – fluido intracelular). (O conteúdo de sódio do FEC permanece inalterado na perda de água pura.) Durante a hipernatremia mais severa (sódio >180 mmol/L), deve-se suspeitar de envenenamento por sal se houver pouca ou nenhuma evidência clínica de desidratação; a quantidade de água que deveria ser perdida para elevar o sódio a esta concentração deve ser clinicamente óbvia, independente de perda de sódio concomitante. O consumo de sal em excesso pode apresentar-se em evidências clínicas, como aumento da pressão da veia jugular ou edema pulmonar.

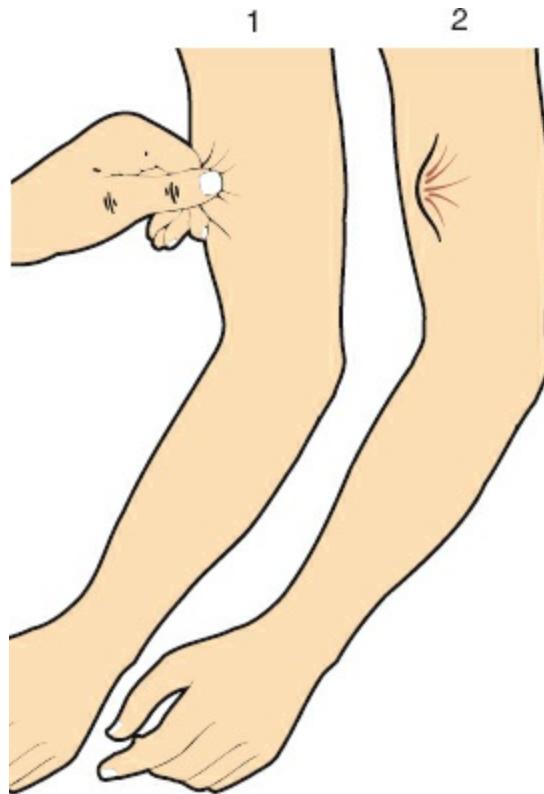


Fig 10.3 **Turgor da pele diminuído.** Este sinal é frequentemente não confiável em idosos, pois eles têm a elasticidade da pele reduzida. Em jovens, é um sinal de desidratação severa com perda de fluidos do FEC.

Tratamento

Paciente com hipernatremia devido à perda de água pura devem receber água, por via oral, ou intravenosa, na forma de 5% dextrose. Se houver evidências clínicas de desidratação indicativa de provável perda de sódio concomitante, o sódio também deve ser administrado. O envenenamento por sal é um problema clínico de difícil solução. O excesso de sódio pode ser tratado com diuréticos e a natriurese pode ser reposta com água. Deve-se tomar cuidado no uso de dextrose intravenosa em pacientes vítimas de envenenamento por sal – eles já estão com o volume expandido e são suscetíveis a edema pulmonar.

Outras desordens de osmolalidade

Uma alta osmolalidade plasmática pode, às vezes, apresentar-se por outras razões que não a hipernatremia. As causas incluem:

- ureia aumentada durante doença renal
- hiperglicemia no diabetes melito
- presença de etanol ou outra substância ingerida

Qualquer diferença entre a osmolalidade medida e a calculada é chamada de

brecha osmolar (p. 13). Se a brecha é grande, sugere a presença de um fator contribuinte à osmolalidade medida, não levado em conta para a osmolalidade calculada. Na prática, isto quase sempre ocorre devido à presença de etanol no sangue. Ocasionalmente, entretanto, pode ocorrer em razão do consumo de outras substâncias como o metanol ou o etilenoglicol pela ingestão de fluido anticongelante. O cálculo da brecha osmolar pode ser útil na clínica para avaliar pacientes em coma.

As consequências da osmolalidade desordenada são devidas a mudanças no volume gerado pelo movimento da água para dentro e para fora das células durante a manutenção do balanço osmótico. Note que, dos três exemplos anteriores, apenas a glicose causa movimentação significativa de fluidos. A glicose não pode entrar livremente nas células e um aumento da sua concentração no FEC faz com que a água saia das células e leva a uma desidratação intracelular. A ureia e o etanol permeiam as células e não causam esta movimentação de fluidos, desde que a mudança na concentração ocorra gradativamente.

Caso clínico 6

Um homem de 76 anos de idade com depressão e doença severamente incapacitante foi admitido como emergência aguda. Ele estava clinicamente desidratado. Sua pele estava frouxa e seus lábios e língua estavam com aparência seca e enrugada. Seu pulso estava em 104/minuto e sua pressão sanguínea, 95/65 mmHg. Os seguintes resultados bioquímicos foram obtidos na admissão:

Na^+	K^+	Cl^- mmol/L	HCO_3^-	Ureia	Creatinin $\mu\text{mol/L}$
172	3,6	140	18	22,9	155

- Comente estes exames bioquímicos.
- Qual é o diagnóstico?

Comentário na p. 164.



Nota clínica

Pacientes tornam-se frequentemente hipernatrêmicos por não poderem reclamar que estão com sede. O paciente em coma é um bom exemplo. Ele ou ela não poderão comunicar suas necessidades, entretanto, perdas insensíveis de água ainda ocorrerão continuamente pelos pulmões/ pele e devem ser repostas.

Hipernatremia

- A ocorrência de hipernatremia é mais comum devido à perda de água (p. ex., em decorrência de contínuas perdas insensíveis em pacientes que não podem beber água).
- Dificuldade de reter água como resultado de secreção ou ação desordenada de AVP podem causar hipernatremia.
- A hipernatremia pode ser o resultado da perda de ambos sódio e água como consequência de diurese osmótica, como na cetoacidose diabética).
- Consumo excessivo de sódio, particularmente pelo uso de soluções intravenosas, pode causar hipernatremia. Raramente, o hiperaldosteronismo primário (síndrome de Conn) pode ser a causa.
- Uma alta osmolalidade plasmática pode ocorrer devido à presença de glicose, ureia ou etanol, além do sódio.

11 Hiperpotassemia

As desordens de potássio são comumente encontradas na prática clínica. Elas são importantes pois o potássio possui um papel determinante no potencial de membrana celular. Mudanças no potássio plasmático podem levar células “excitáveis”, como nervos e músculos, a responder de forma diferente aos estímulos. No coração (que é majoritariamente formado por músculos e nervos), as consequências podem ser fatais (p. ex., arritmias).

Potássio sérico e balanço de potássio

A concentração sérica de potássio é normalmente mantida dentro de uma estreita janela (3,5-5,3 mmol/L). O *consumo de potássio* é variável (30-100 mmol/dia no Reino Unido) e a *perda de potássio* (através dos rins) geralmente espelha o consumo. Os dois fatores mais importantes que determinam a excreção de potássio são a taxa de filtração glomerular e a concentração plasmática de potássio. Uma pequena parte é perdida através do intestino (~5 mmol/dia). O balanço de potássio pode ser afetado se qualquer um desses processos estiver alterado (Fig. 11.1). Um fator adicional implicado com frequência na hiperpotassemia e hipopotassemia é a *redistribuição* de potássio. Praticamente todo o potássio corporal (98%) está dentro das células. Se, por exemplo, há dano tecidual significativo, o conteúdo celular, incluindo o potássio, vazia para o compartimento extracelular, causando aumentos potencialmente perigosos no potássio sérico (ver adiante).

Hiperpotassemia

A hiperpotassemia é uma das emergências eletrolíticas mais comumente encontradas na prática clínica. Se severa ($>7,0$ mmol/L), ela é considerada um risco de morte imediato e deve ser tratada como prioridade absoluta; a parada cardíaca pode ser a primeira manifestação. Mudanças no ECG vistas durante a hiperpotassemia (Fig. 11.2) incluem as clássicas ondas T altas e em tenda e o alargamento do complexo QRS, refletindo a contratilidade miocárdica alterada. Outros sintomas incluem fraqueza muscular e parestesia, mais uma vez, refletindo o envolvimento de nervos e músculos.

A hiperpotassemia pode ser categorizada devido ao consumo aumentado, redistribuição ou excreção reduzida.

Excreção reduzida

Na prática, quase todos os pacientes com hiperpotassemia terão a TFG (taxa de filtração glomerular) reduzida.

- **Insuficiência renal.** Os rins podem ser incapazes de excretar uma carga de potássio quando a taxa de filtração glomerular está muito baixa e a hiperpotassemia é o principal aspecto da função glomerular reduzida. Isto é exacerbado pela acidose metabólica associada, devido ao acúmulo de íons orgânicos que seriam normalmente excretados.
- **Hipoaldosteronismo.** A aldosterona estimula a reabsorção de sódio nos túbulos renais à custa do potássio e do hidrogênio (p. 15). Esta atividade mineralocorticoide é compartilhada por muitas moléculas esteroides. A deficiência, antagonismo ou resistência resulta na perda de sódio, causando uma TFG reduzida com retenção associada de íons potássio e hidrogênio. Na prática clínica, a hiperpotassemia devido ao hipoaldosteronismo é mais frequentemente vista com o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACE) e bloqueadores do receptor de angiotensina (ARBs) para o tratamento da hipertensão; a espironolactona e outros diuréticos que não atuam sobre o potássio também antagonizam a efeito da aldosterona. A insuficiência adrenal é, com menor frequência, responsável (pp. 96-97).

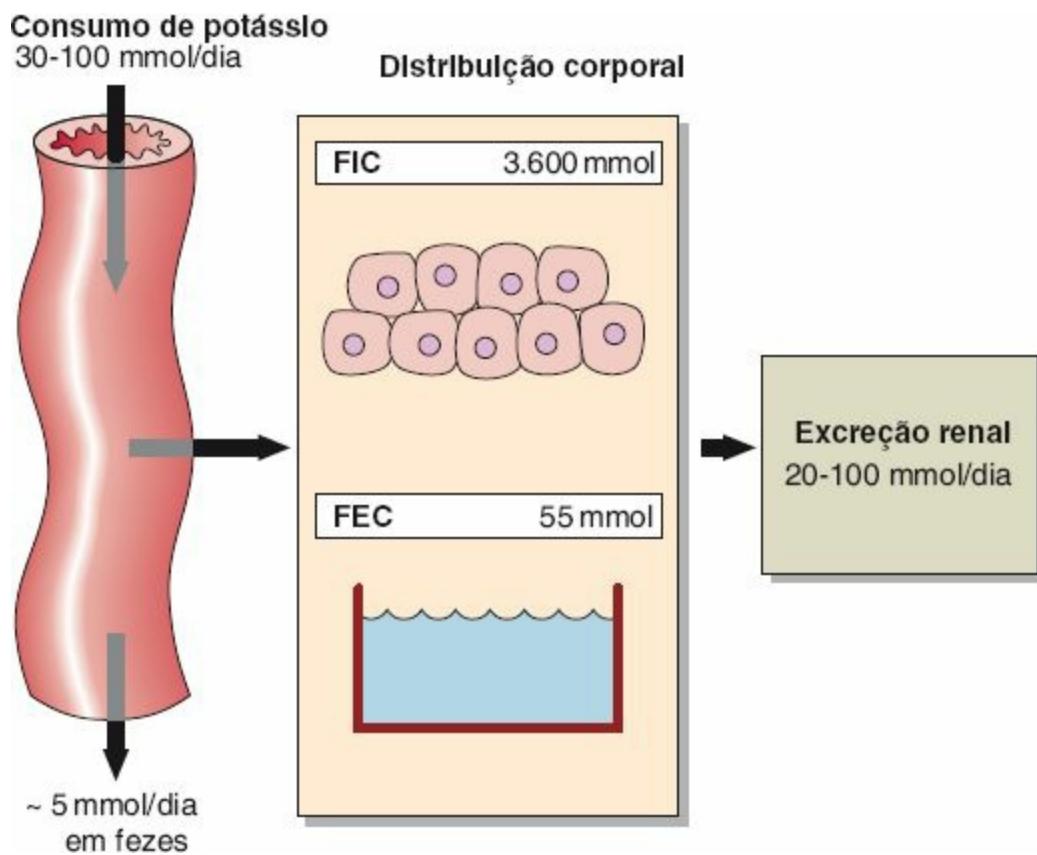


Fig 11.1 Balanço de potássio.

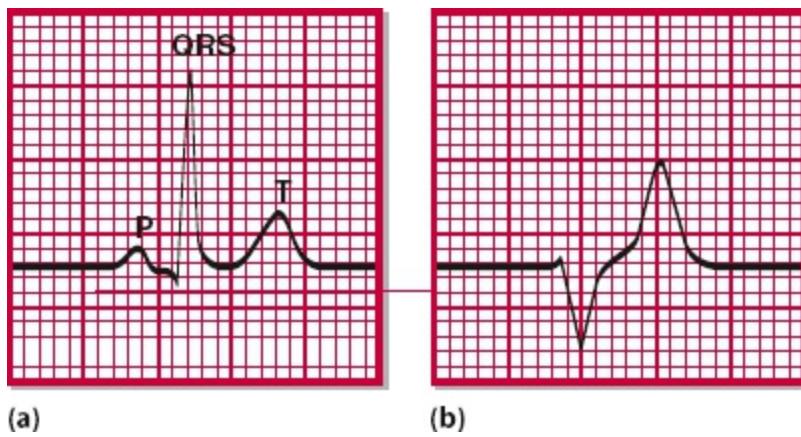


Fig 11.2 **Mudanças típicas no ECG associadas à hiperpotassemia.** (a) ECG normal (derivação II). (b) Paciente com hiperpotassemia: notar a onda T alta e o alargamento do complexo QRS.

A [Figura 11.4](#) descreve uma abordagem para a avaliação do hiperpotassemia.

Redistribuição para fora das células

- **Liberação de potássio de células danificadas.** A concentração de potássio dentro das células (~140 mmol/L) indica que o dano celular pode levar à severa hiperpotassemia. Isto ocorre na rabdomiólise (onde o músculo esquelético é desfeito), trauma extenso ou, raramente, síndrome da lise tumoral, onde células malignas são avariadas.
- **Acidose metabólica.** Há uma relação recíproca entre os íons potássio e hidrogênio. Conforme a concentração de íons hidrogênio aumenta com o desenvolvimento da acidose metabólica, os íons potássio são deslocados de dentro das células por íons hidrogênio para manter a neutralidade eletroquímica ([Fig. 11.3](#)). Estas mudanças nos íons hidrogênio causam grandes alterações no potássio sérico.
- **Deficiência de insulina.** A insulina estimula a captação celular de potássio e possui papel central no tratamento de hiperpotassemia severa. Onde há deficiência de insulina ou resistência severa às ações da insulina, como na cetoacidose diabética (pp. 66-67), a hiperpotassemia é um aspecto associado.
- **Pseudo-hiperpotassemia.** Este fenômeno deve ser considerado quando a causa da hiperpotassemia não for aparente. De fato, a pseudo-hiperpotassemia é importante, principalmente, porque pode levar a dilemas diagnósticos. Este fenômeno é explorado com mais detalhes adiante.
- **Paralisia periódica hiperpotassêmica.** Esta é uma rara desordem familiar com herança autossômica dominante. Ela se apresenta tipicamente com recorrentes ataques de fraqueza muscular ou paralisia, frequentemente deflagrados por repouso após exercício físico.

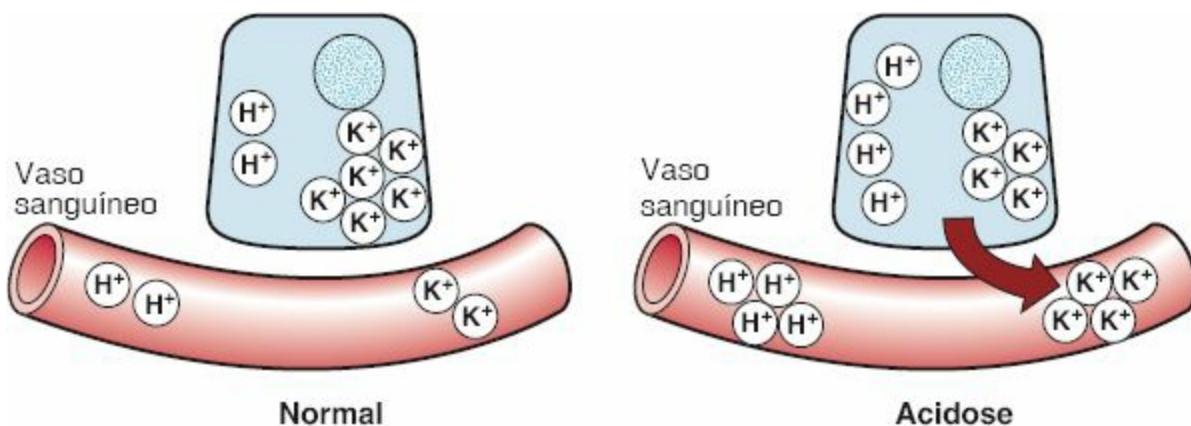


Fig 11.3 A hiperpotassemia está associada à acidose.

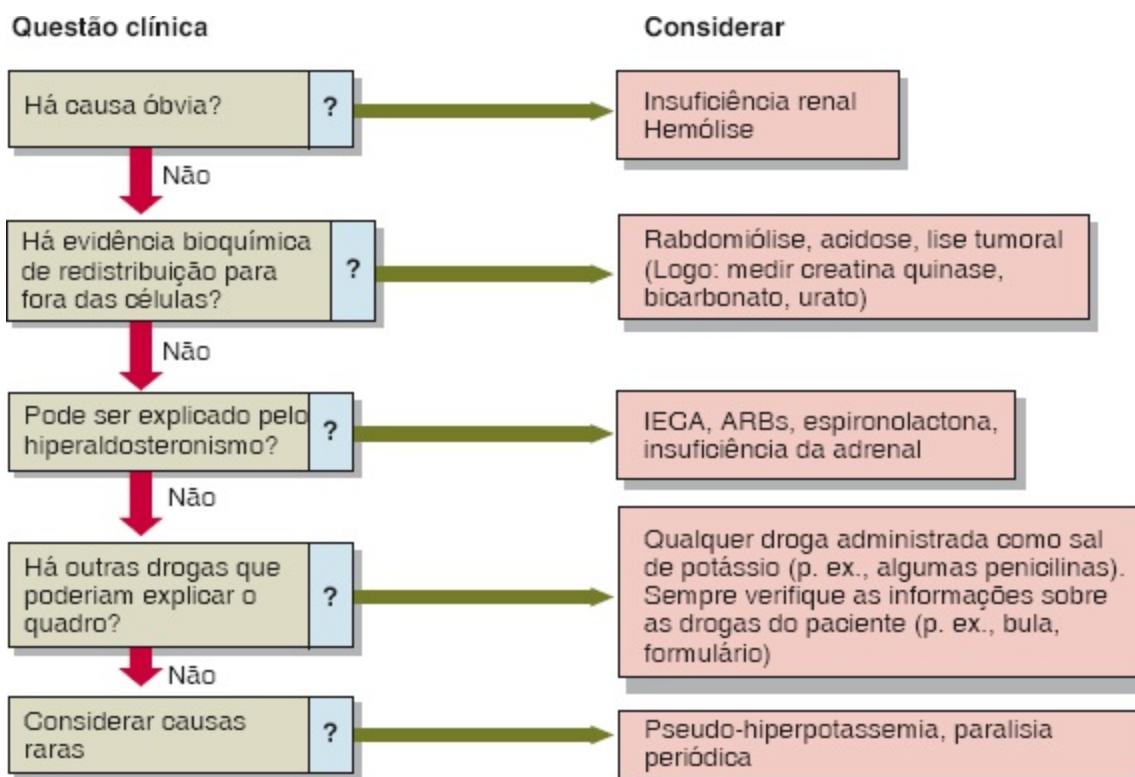


Fig 11.4 Avaliação da hiperpotassemia.

Consumo aumentado

O desconhecimento de fontes de potássio pode resultar em hiperpotassemia perigosa, particularmente em pacientes com função renal alterada. Por exemplo, muitas drogas orais são administradas como sais de potássio. O potássio também pode ser administrado intravenosamente. *O potássio intravenoso não deve ser administrado mais rápido que 20 mmol/hora, exceto em casos extremos.* Ocasionalmente, os produtos sanguíneos podem levar à hiperpotassemia (células vermelhas armazenadas liberam potássio em seu gradiente de concentração). O risco de ocorrência deste fenômeno é reduzido utilizando-se sangue relativamente fresco (menos de 5 dias de idade) e/ou por “lavagem” das unidades anterior à transfusão.

Tratamento

- Cálcio – deve ser administrado usualmente na forma de gluconato de cálcio ou cloreto de cálcio para contrabalançar os efeitos da hiperpotassemia no potencial de repouso da membrana celular.
- Insulina e glicose devem ser administradas para promover a captação de potássio pelos tecidos musculares.
- A causa original da redução da TFG deve ser avaliada e corrigida assim que possível. Se a TFG não puder ser restabelecida, o paciente necessitará de diálise. Unidades tratando pacientes agudamente doentes terão um protocolo escrito local que deve ser seguido.

Resinas de troca de cátions não são apropriadas para o tratamento de hiperpotassemia severa. Elas são úteis apenas no tratamento de aumentos modestos e lentos de potássio.

Pseudo-hiperpotassemia

Este fenômeno se refere ao aumento na concentração de potássio devido ao seu movimento para fora das células durante ou após venissecção. As causas mais comuns são: (1) Atraso na centrifugação para separação de plasma/soro das células/coágulos, especialmente se o espécime está resfriado. Isso é muito comum em espécimes utilizadas nas unidades de atendimento primário; (2) Hemólise *in vitro*; e (3) Aumento de contagem de plaquetas e/ou células brancas.

Hiperpotassemia espúria devida à hemólise é usualmente detectada por instrumentação laboratorial rotineira ou por inspeção visual pelos técnicos de laboratório. A lise de células brancas e/ou plaquetas não é detectada por instrumentação ou inspeção.

A investigação formal da suspeita de pseudo-hiperpotassemia deve incluir simultaneamente a coleta e o processamento de espécimes de soro e plasma (o anticoagulante nos espécimes de plasma previne a coagulação). A variação no tempo de centrifugação das amostras também pode gerar evidências na forma de aumento progressivo no potássio sérico visto com o atraso da centrifugação.



Nota clínica

Algumas drogas orais são administradas como sais de potássio. Hiperpotassemia inexplicada e persistente deve sempre levar à revisão do histórico de drogas.

Hiperpotassemia

- A maior parte do potássio no corpo é intracelular.
- A causa mais comum de hiperpotassemia é a disfunção renal.
- A hiperpotassemia severa traz risco de morte imediato, que pode ocorrer sem sinais clínicos prévios.
- Eventualmente a hiperpotassemia é artefato — pseudo-hiperpotassemia.

12 Hipopotassemia

Os fatores que afetam o balanço de potássio já foram descritos anteriormente (p. 22). A hipopotassemia pode ocorrer devido ao consumo reduzido de potássio, mas resulta mais frequentemente de um aumento na perda ou redistribuição de potássio para dentro das células. Assim como na hiperpotassemia, os efeitos clínicos da hipopotassemia são vistos nos tecidos “excitáveis” como nervos e músculos. Sintomas incluem fraqueza muscular, hiporreflexia e arritmias cardíacas. A [Figura 12.1](#) mostra as mudanças que podem se apresentar no ECG durante a hipopotassemia.

Diagnóstico

A causa da hipopotassemia pode normalmente ser determinada pelo histórico. As causas comuns incluem vômito, diarreia e diurético. Quando a causa não é imediatamente óbvia, a mensuração do potássio na urina pode ajudar a guiar a investigação. Aumento na excreção de potássio urinário com depleção de potássio tende a perda urinária, mais do que a perda via intestino ou redistribuição. Igualmente, potássio urinário baixo ou indetectável neste contexto indicam o oposto.

Consumo reduzido

Esta é uma causa rara de hipopotassemia. A retenção renal de potássio em resposta ao consumo reduzido assegura que a hipopotassemia ocorra apenas quando o consumo é severamente restrito. Como o potássio está presente em carne, frutas e alguns vegetais, a restrição severa de potássio é difícil de manter. A hipopotassemia deveria, entretanto, ser considerada quando uma dieta severamente hipocalórica é prescrita para perda de peso.

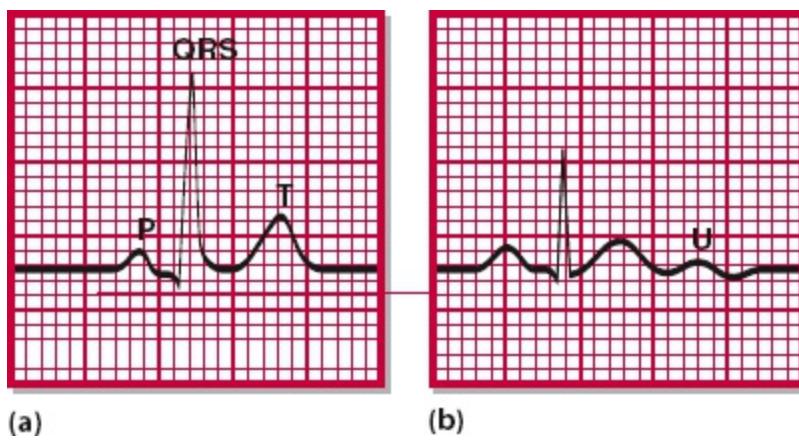


Fig 12.1 **Mudanças típicas no ECG associadas à hipopotassemia.** (a) ECG normal (derivação II). (b) Paciente com hipopotassemia: notar a onda T achatada. Ondas U são proeminentes em todos as derivações.

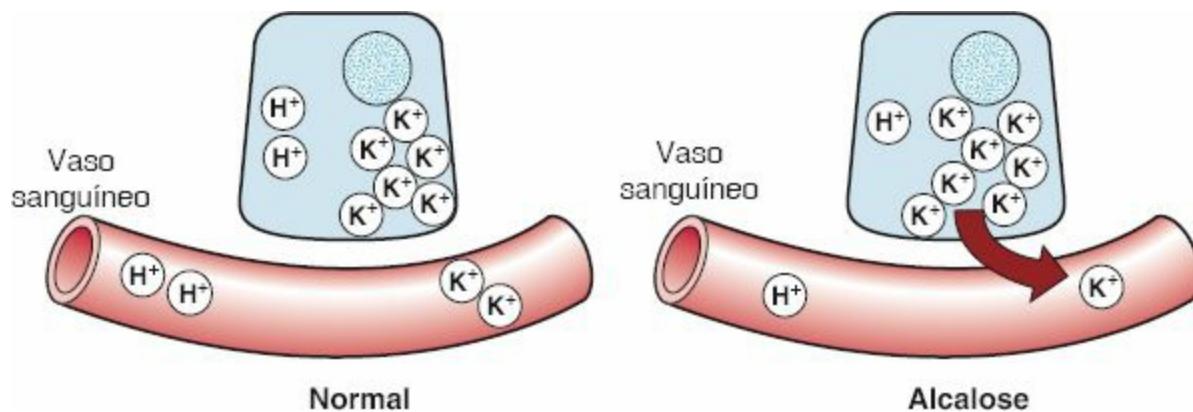


Fig 12.2 **A hipopotassemia está associada à alcalose.**

Redistribuição para as células

- **Alcalose metabólica.** A relação recíproca entre o potássio e o hidrogênio significa que, da mesma forma que a acidose metabólica está associada à hiperpotassemia, a alcalose metabólica está associada à hipopotassemia. Conforme a concentração de íons de hidrogênio cai, os íons de potássio movem-se para dentro das células para manter a neutralidade eletroquímica ([Fig. 12.2](#)).
- **Tratamento com insulina.** A insulina estimula a captação celular de potássio e possui um papel central no tratamento de hiperpotassemia severa (pp. 22-23). Logo, não deve ser inesperado que, quando insulina é administrada no tratamento de cetoacidose diabética (pp. 66-67), há risco de hipopotassemia. Isto é bem reconhecido e, praticamente, todos os protocolos de tratamento para cetoacidose diabética levam em conta este fenômeno.
- **Realimentação.** A chamada “síndrome da realimentação” foi primeiramente descrita em prisioneiros de guerra. Ela ocorre quando pacientes previamente mal nutridos são alimentados com alta carga de carboidratos. O resultado é uma rápida queda de fosfato, magnésio e potássio, mediada pela insulina enquanto a glicose move-se para dentro das células. Grupos vulneráveis incluem aqueles pacientes com anorexia nervosa, câncer, alcoolismo e no pós-operatório. Muitas complicações destas condições resultam da

hipofosfatemia, e não da hipopotassemia.

- *β-agonismo*. Estresse fisiológico agudo pode levar o potássio a mover-se para dentro das células, um efeito mediado por catecolaminas através de suas ações sobre receptores β_2 . β -agonistas como o salbutamol (utilizado para tratar asma) ou a dobutamina (insuficiência cardíaca) induzem preditivamente um efeito similar.
- *Tratamento de anemia*. Ácido fólico ou vitamina B₁₂ para anemia megaloblástica frequentemente produz hipopotassemia nos dois primeiros dias de tratamento devido à captação de potássio pelas novas células sanguíneas. O tratamento da anemia deficiente em ferro resulta em uma taxa mais lenta de produção de novas células do sangue e, portanto, raramente está envolvida.
- *Paralisia periódica hipopotassêmica*. Assim como sua parceira hiperpotassemia, a paralisia periódica hipopotassêmica pode ser herdada (como uma característica autossômica dominante) e deflagrada no repouso após exercício. Entretanto, ela também pode ser adquirida como resultado da tirotoxicose (possivelmente devido à sensibilidade elevada a catecolaminas), especialmente em chineses do sexo masculino. Ela é similar à realimentação pois ambas podem ser deflagradas pelo consumo de uma carga de carboidratos e são associadas a baixo fosfato e magnésio.

Perdas elevadas

Gastrointestinal

A perda gastrointestinal de potássio não é normalmente um dilema diagnóstico. As causas comuns (diarreia e vômito) são óbvias e o risco de hipopotassemia é bem reconhecido. Na cólera (associada a grande perda de fluidos pelo intestino), as perdas diárias de potássio podem exceder 100 mmol, comparadas com a perda normal de ~5 mmol. O uso crônico excessivo de laxantes pode ser uma causa, porém, menos frequente. Entretanto, isto deve ser considerado apenas quando outras causas mais razoáveis para a hipopotassemia já foram excluídas.

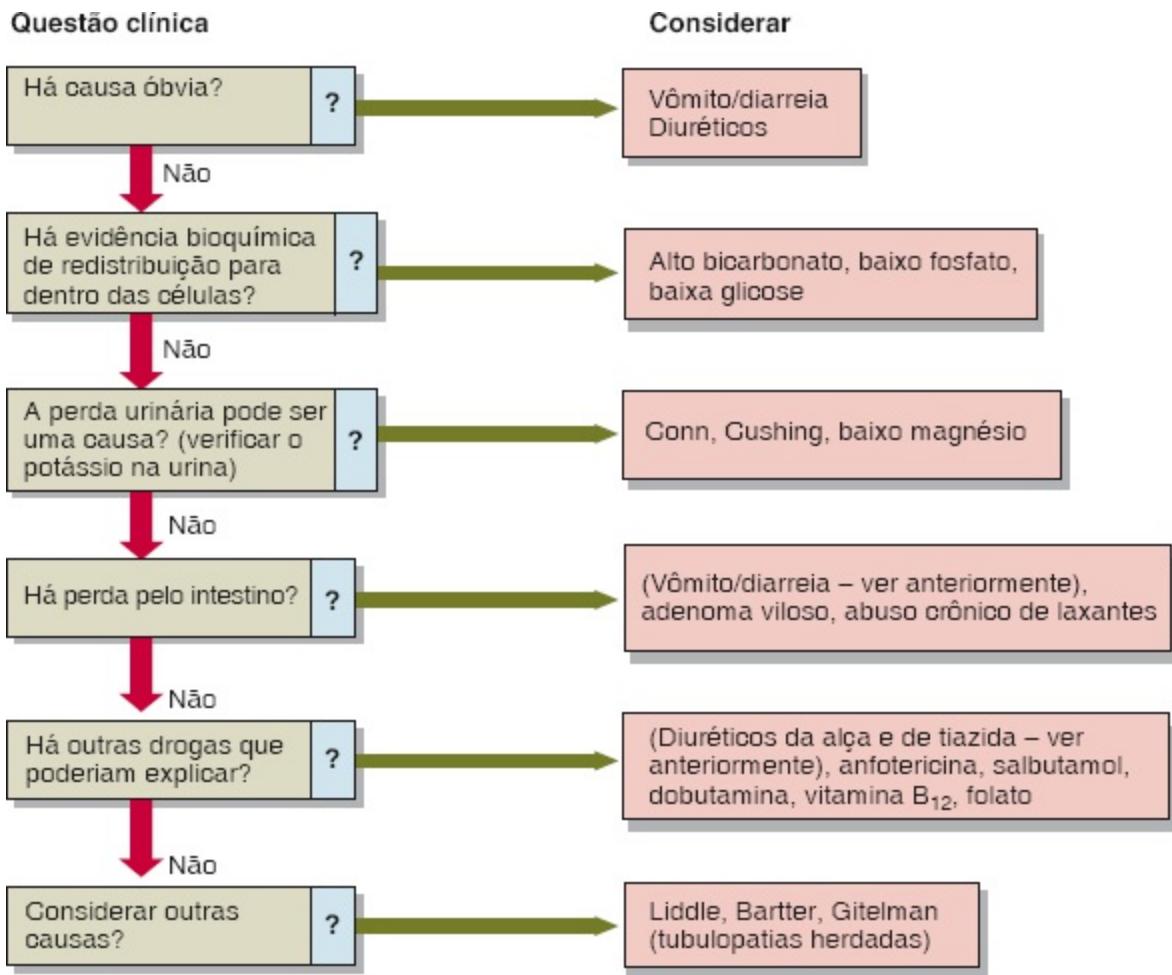


Fig 12.3 Avaliação da hipopotassemia.

Urinária

- **Diuréticos.** Ambos os diuréticos de alça e os de tiazida produzem hipopotassemia. Vários mecanismos participam deste processo, incluindo fluxo elevado de água e sódio ao sítio de secreção distal de potássio e hiperaldosteronismo secundário induzido por perda de volume. Diuréticos de alça também interferem na reabsorção do potássio na alça de Henle.
- **Excesso de mineralocorticoide.** Nós indicamos anteriormente (p. 15) que a aldosterona aumenta a reabsorção de sódio nos túbulos renais à custa dos íons potássio e hidrogênio. Este efeito *mineralocorticoide* é compartilhado por muitas moléculas esteroides e a hipopotassemia é uma consequência previsível e frequente do excesso de mineralocorticoides. A superprodução de hormônios esteroides será mais explorada posteriormente com maiores detalhes nas páginas 98-99. A estenose da artéria renal estimula, com menos frequência, o eixo renina-angiotensina-aldosterona (Fig. 74 na p. 15), resultando em hipopotassemia associada a hipertensão severa e refratária.
- **Hipomagnesemia.** A hipomagnesemia de qualquer origem pode levar à hipopotassemia devido à alteração da absorção renal tubular. Este efeito não é normalmente observado a não ser que o magnésio esteja abaixo de 0,6 mmol/L.

A combinação de hipomagnesemia e inibidores de bombas de prótons é uma potente e, cada vez mais comum, causa de hipopotassemia.

■ **Tubulopatias.** As causas mais comuns de tubulopatias são os agentes quimioterápicos, especialmente as drogas que contêm platina. Um pequeno número de defeitos herdados na função tubular produzem hipopotassemia por diversos mecanismos. Eles podem ser considerados em casos de hipopotassemia persistente inexplicada.

Avaliação

A Figura 12.3 mostra um esquema de avaliação da hipopotassemia. A causa é frequentemente óbvia (p. ex., vômito, diarreia) e exames extras não são necessários. Algumas das causas da hipopotassemia listadas anteriormente são bem reconhecidas por médicos e a hipopotassemia não é um dilema diagnóstico, entre eles diuréticos, perda intestinal, tratamento com insulina. Outras causas são menos frequentes (tratamento de anemia) ou, simplesmente, muito raras (paralisia periódica hipopotassêmica) e não devem ser consideradas. Quando a causa não é imediatamente evidente, pode ser útil retornar aos princípios iniciais pela classificação de potenciais causas em três grandes categorias expostas em momento anterior: consumo reduzido, redistribuição e perda elevada. A quantificação da excreção do potássio urinário pode ajudar a identificar (ou excluir) a perda renal como o mecanismo mais provável. Alguns diagnósticos difíceis incluem abuso de laxativo (pois, às vezes, é intermitente) e as tubulopatias epônimas (mas uma vez, porque sua expressão fenotípica varia ao longo do tempo).

Tratamento

Sais de potássio são de sabor desagradável e, por isso, são em geral administrados profilaticamente em um suporte entérico. A depleção severa de potássio deve com frequência ser tratada com potássio intravenoso. O potássio intravenoso não deve ser administrado mais rápido que 20 mmol/hora, exceto em casos extremos e sob monitoramento por ECG.

Caso clínico 7

A senhora MM, uma paciente de 67 anos de idade com extensa doença vascular, frequenta a clínica de hipertensão e está tomando cinco diferentes drogas anti-hipertensivas. Em sua visita mais recente, a pressão sanguínea era 220/110 mmHg e um conjunto de ureia e eletrólitos apresentou os seguintes resultados:

Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	<i>Ureia</i>	<i>Creatinin</i>
		<i>mmol/L</i>			$\mu mol/L$
139	2,7	106	33	21,7	254
● O que explicaria a hipertensão e a hipopotassemia coexistentes nesta paciente?					

Comentário na p. 164.



Nota clínica

Pacientes alcoólatras são especialmente suscetíveis à hipopotassemia por meio de diversos mecanismos.

Hipopotassemia

- Consumo reduzido de potássio raramente causa hipopotassemia devido à presença de potássio na maioria dos alimentos.
- O bicarbonato deve sempre ser quantificado quando houver hipopotassemia não explicada.
- A atividade elevada de mineralocorticoide originária de diversas causas leva à hipopotassemia.
- O baixo magnésio deve ser considerado quando houver hipopotassemia persistente.

13 Terapia intravenosa de fluidos

A terapia intravenosa de fluidos (IV) é uma parte integral da prática clínica nos hospitais. Todo médico hospitalar deve ser familiarizado com os princípios envolvidos na administração apropriada de fluidos intravenosos. Cada vez que fluidos são prescritos, as seguintes questões devem ser feitas:

- Este paciente necessita de fluidos IV?
- Quais fluidos devem ser administrados?
- Quanto fluido deve ser administrado?
- Em qual velocidade os fluidos devem ser administrados?
- Como a terapia de fluidos deve ser monitorada?

Este paciente necessita de fluidos IV?

A melhor e mais fácil forma de administrar fluidos é a via oral. O uso oral de glicose e soluções salinas pode salvar vidas na diarreia por infecção. Entretanto, pacientes podem estar incapazes de ingerir fluidos oralmente. Frequentemente a razão para isso é evidente (p. ex., porque o paciente está em coma ou passou por uma grande cirurgia ou está vomitando). Às vezes, a decisão de administrar fluidos intravenosamente é tomada mesmo que o paciente possa tolerar fluidos oralmente. Isto ocorre pois há evidência clínica de depleção de fluidos ou evidências bioquímicas de distúrbio eletrolítico, que se julga severo o suficiente para requerer rápida correção (mais rapidamente do que se poderia atingir pela via oral).

Quais fluidos devem ser administrados?

A lista de fluidos intravenosos disponíveis para prescrição em muitos formulários hospitalares é longa e potencialmente desconcertante. Entretanto, com algumas exceções, muitos desses fluidos são variações de três tipos básicos mostrados na [Figura 13.1](#).

- *Plasma, sangue completo, expansores de volume do sangue.* Estes repõem déficits apenas do compartimento vascular. Eles são indicados quando há redução no volume sanguíneo devido à perda sanguínea por qualquer causa. Estas soluções são às vezes referidas como “coloides” para serem distinguidas dos “cristaloides”. Partículas coloides em solução não passam pela membrana

(semipermeável) capilar, em contraste com as partículas cristaloides, como íons sódio e cloreto, que passam. É por isto que estas substâncias estão confinadas ao compartimento vascular, enquanto soluções de cloreto de sódio ("salinas") são distribuídas ao longo de todo o FEC.

- **Cloreto de sódio isotônico (0,9% NaCl).** Esta solução é chamada de isotônica devido à sua osmolalidade efetiva, ou tonicidade similar àquela do FEC. Uma vez administrada, ela permanece confinada ao FEC, e é indicada quando há volume reduzido do FEC, como na depleção de sódio.
- **Água.** Se água pura fosse infundida, ela causaria a hemólise das células sanguíneas durante a entrada na veia. A água deve, ao contrário, ser administrada como 5% dextrose (glicose), que, assim como 0,9% solução salina, é inicialmente isotônica em relação ao plasma. A dextrose é rapidamente metabolizada. A água que permanece é distribuída igualmente por todos os compartimentos do corpo e contribui com ambos FEC e FIC. Cinco por cento de dextrose é, então, utilizada para repor déficits de água total corporal, como na maioria dos pacientes hipernatrêmicos, mas do que naqueles com volume específico de FEC reduzido.

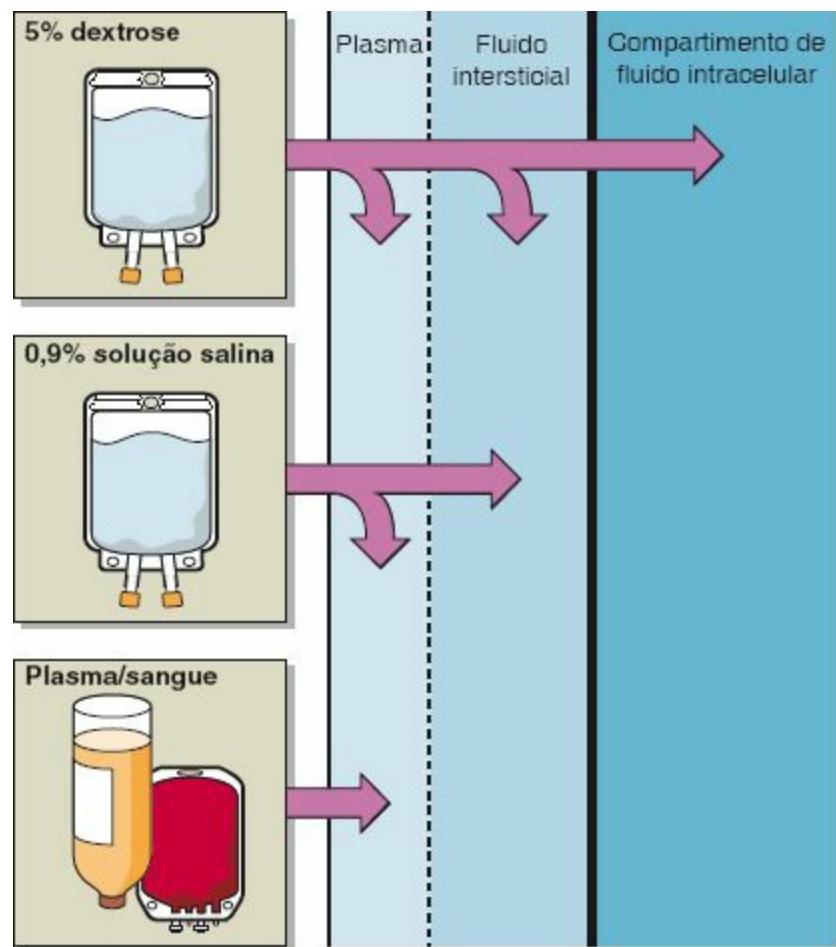


Fig 13.1 Os três tipos de fluidos normalmente utilizados na terapia intravenosa de fluidos estão mostrados aqui com as diferentes contribuições de cada um para os compartimentos de fluidos corporais.

Quanto fluido deve ser administrado?

Isto depende da extensão das perdas já ocorridas de ambos fluidos e eletrólitos e nas perdas/requerimentos previstos para as próximas 24 horas. Estes últimos dependem, por sua vez, de ambas as perdas insensíveis e medidas.

Perdas existentes

Pode não ser possível calcular exatamente o déficit de água ou eletrólitos. Isto não é tão crítico quanto se esperaria. Mesmo quando há déficit severo de água ou sódio, é importante não realizar a reposição muito rapidamente para evitar as complicações da correção rápida demais. A não ser que haja perda severa e contínua, é a duração e não a taxa da reposição que varia.

Perdas previstas

É útil ter conhecimento do que é a “normalidade”, ou seja, quais devem ser os requerimentos de fluidos e eletrólitos para um sujeito saudável caso, por qualquer motivo, ele não possa comer ou beber por via oral. A maioria dos livros-texto menciona um fluxo de água de 2 e 3 litros diários, um fluxo de sódio de 100 a 200 mmol/dia e um fluxo de potássio que varia de 20 a 200 mmol/dia. Estes valores incluem as perdas insensíveis (aqueles que ocorrem pela pele, respiração e fezes); estes valores não são normalmente mensurados e, para água, somam por volta de 800 mL/dia. As perdas insensíveis podem aumentar significativamente na ventilação artificial ou sudorese excessiva.

Em qual velocidade os fluidos devem ser administrados?

A taxa apropriada de reposição de fluidos varia enormemente de acordo com a situação clínica. Por exemplo, um paciente com diabetes insípido induzido por trauma pode perder até 15 L de urina por dia. Os dois cenários clínicos bem diferentes mostrados posteriormente ilustram a importância da taxa de reposição de fluidos IV.

Paciente em perioperatório

Pode-se esperar que a terapia intravenosa de fluidos para um paciente sujeito a uma cirurgia eletiva seria baseada apenas na “normalidade” (ver anteriormente) e que um regime diário apropriado deveria incluir entre 2,0 a 3,0 L de fluidos isotônicos, dos quais 1,0 L deveria ser 0,9% salina (que proverá ~155 mmol sódio), com suplementação de potássio. Entretanto, esta abordagem não leva em consideração as respostas metabólicas ao trauma, que leva a um poderoso

estímulo não osmótico para a secreção de AVP, com resultante retenção de água, ou a uma resposta ao estresse fisiológico, e ambos podem reduzir a excreção de sódio e elevar a excreção de potássio, ou a redistribuição de potássio resultante de dano tecidual. No período pós-operatório imediato, um regime diário de 1,0 a 1,5 L de fluidos IV contendo de 30 a 50 mmol sódio e nenhum potássio será frequentemente mais adequado.

Hiponatremia

Pacientes com hiponatremia severa são vulneráveis à desmielinização se o sódio sérico é elevado agudamente. Este mecanismo pode envolver o encolhimento osmótico dos axônios, que leva à quebra de suas ligações com as camadas de mielina. A ocorrência da desmielinização osmótica é especialmente provável na ponte (*mielinólise pontina central*) e resulta severas desordens neurológicas ou morte. Por esta razão, é recomendado que o sódio sérico não seja elevado mais do que 10 a 12 mmol/L por dia.

Como a terapia de fluidos deve ser monitorada?

O melhor local para se estudar o monitoramento da reposição intravenosa de fluidos é a unidade de terapia intensiva. Na unidade de terapia intensiva, o monitoramento cuidadoso do balanço de fluidos e eletrólitos de um paciente (Fig. 13.2) permite a prescrição de um regime de fluidos desenhado de maneira personalizada para o paciente.

Caso clínico 8

Durante o pós-operatório, notou-se que uma mulher de 62 anos de idade ficava progressivamente mais fraca. Não havia evidência de febre, sangramento ou infecção. A pressão sanguínea era 120/80 mmHg. Antes da operação seus eletrólitos séricos estavam normais, assim como sua função renal e o sistema cardiovascular. Três dias após a operação seus eletrólitos foram repetidos.

Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	Ureia	Creatinina
		mmol/L			$\mu mol/L$
125	4,2	77	32	214	145

Osmolalidade randômica da urina = 920 mmol/kg

Urina $[Na^+] < 10 \text{ mmol/L}$

Urina $[K^+] = 15 \text{ mmol/L}$

- **Qual é a patofisiologia por trás destes achados?**
- **Qual é a outra informação que você precisa para prescrever a terapia de fluido apropriada?**

Comentário na p. 164.



Nota clínica

Avaliar o estado dos fluidos e eletrólitos de um paciente está tão relacionado, se não mais, com experiência clínica do que interpretação bioquímica. Veja o paciente da [Figura 13.2](#) e pense sobre que tipo de informação está disponível. Sua resposta pode considerar os seguintes:

- relatórios do caso (detalhes do histórico do paciente, exames)
- exame do paciente (pressão da veia jugular, pressão da veia central, pulso, pressão sanguínea, presença de edema, sons torácicos, turgor da pele)
- balanço de fluidos e prontuários (pressão sanguínea, pulso, temperatura, entrada e saída de fluidos)
- dreno nasogástrico e dreno de ferimento cirúrgico, além de bolsa de cateter urinário
- presença de terapia IV de fluidos (tipo, volume)
- temperatura ambiente (termômetro de parede)

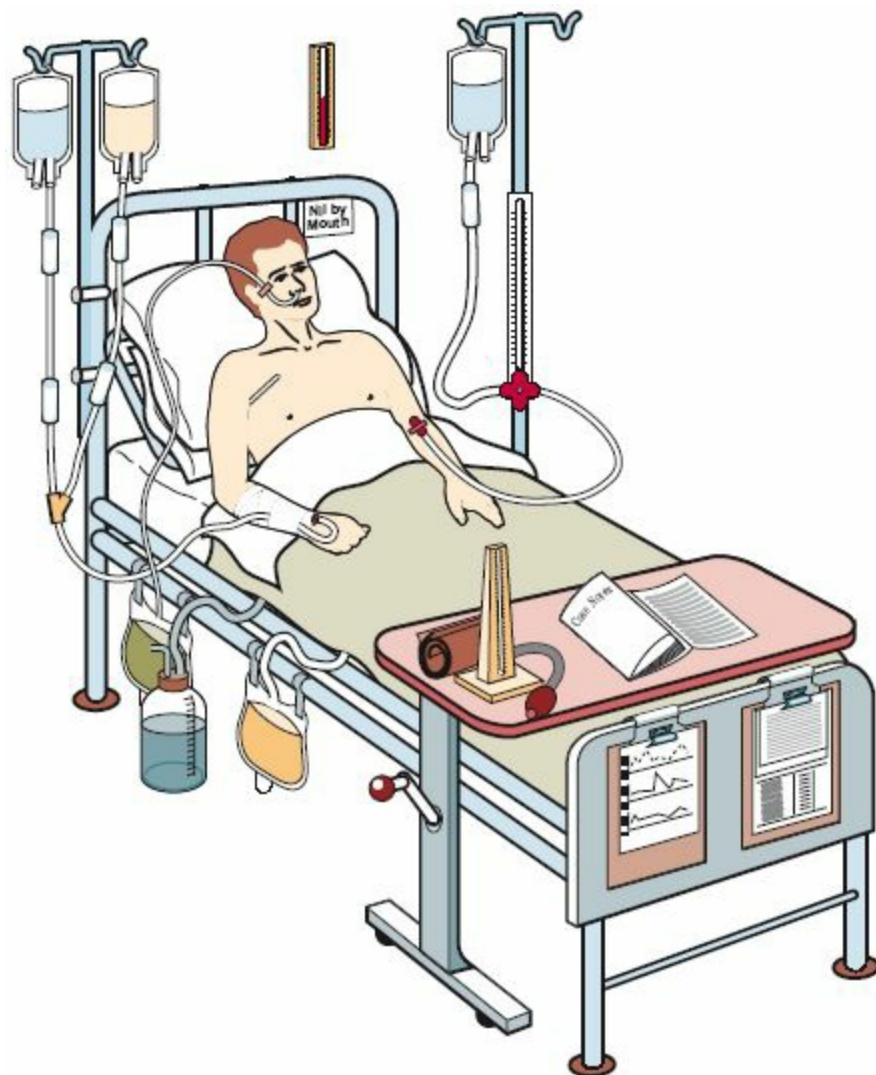


Fig 13.2 **Este paciente passou por uma grande cirurgia abdominal e está no segundo dia de pós-operatório.**

Terapia intravenosa de fluidos

- A terapia intravenosa (IV) de fluidos é comumente utilizada para corrigir o balanço de fluidos e eletrólitos.
- As simples regras para a terapia IV de fluidos são:
 - num primeiro momento, analise o paciente clinicamente, e, em seguida, bioquimicamente, prestando particular atenção às funções cardíaca e renal
 - utilize soluções simples
 - ao prescrever fluidos, procure calcular déficits e preveja futuras perdas
 - monitore o paciente atentamente a todo momento durante a terapia de fluidos.

14 Avaliação da função renal (1)

Funções do rim

A unidade funcional do rim é o néfron, mostrado na [Figura 14.1](#). As funções dos rins incluem:

- regulação do balanço de água, eletrólitos e ácido-base
- excreção dos produtos do metabolismo de proteínas e ácidos nucleicos (p. ex. ureia, creatinina e ácido úrico)

Os rins também são órgãos endócrinos, produzindo um número de hormônios, além de estarem sujeitos a controle de outros ([Fig.14.2](#)). A arginina vasopressina (AVP) atua influenciando o balanço de água e a aldosterona afeta a reabsorção de sódio no néfron. O hormônio da paratireoide promove a reabsorção tubular de cálcio, a excreção de fosfato e a síntese de 1,25-dihidroxicolecalciferol (a forma ativa da vitamina D). A renina é feita pelas células justaglomerulares e catalisa a formação de angiotensina I e, em última instância, a síntese de aldosterona.

É conveniente discutir a função renal em termos de função *glomerular* e *tubular*.

Função glomerular

Creatinina sérica

O primeiro passo na formação da urina é a filtração do plasma nos glomérulos ([Fig. 14.1](#)). A taxa de filtração glomerular (TFG) é definida como o volume de plasma no qual uma determinada substância é completamente depurada pela filtração glomerular por unidade de tempo. Esta taxa é de cerca de 140 mL/min em um adulto saudável, mas varia enormemente com o tamanho do corpo e é normalmente normalizada para levar isto em conta. De maneira geral, a taxa é corrigida com a área de superfície corporal (ASC) de 1,73 m² (logo, as unidades são mL/min/1,73 m²).

Historicamente, a quantificação de creatinina no soro tem sido utilizada como uma medida conveniente, porém insensível da função glomerular. A [Figura 14.3](#) mostra que a TFG precisa cair pela metade para que um aumento significativo na creatinina sérica se torne aparente – uma creatinina “normal” não significa necessariamente que tudo está bem. Como um exemplo, considere uma pessoa

que apresente a creatinina sérica de 130 µmol/L:

- Em uma mulher jovem isto pode ser anormal e requer acompanhamento.
- Em um homem musculoso este é o resultado esperado.
- Em uma pessoa idosa este pode ser o simples reflexo do declínio fisiológico da TFG com a idade.

Depuração da creatina

- A quantificação simultânea da excreção urinária de creatinina pela coleta de urina cronometrada permite a estimativa da depuração de creatinina. A forma como se trabalha este resultado é a seguinte. A quantidade de creatinina excretada na urina sobre um determinado período de tempo é o produto do volume de urina coletado (digamos, V litros em 24 horas) e a concentração de creatinina na urina (U). O próximo passo é calcular o volume de plasma que conteria esta quantidade ($U \times V$) de creatinina. Isto é feito pela divisão do conteúdo excretado ($U \times V$) pela concentração plasmática de creatinina (P):

$$\text{Volume de plasma} = \frac{U \times V}{P}$$

- Este é o volume de plasma que deveria ser completamente “depurado” de creatinina durante o período de coleta para gerar a quantidade vista na urina. Isto é, então, conhecido como *depuração de creatinina*. Apesar de ser mais sensível que a creatinina sérica na detecção da TFG reduzida, este é um procedimento impreciso e inconveniente para os pacientes e tem sido largamente substituído pelas chamadas equações preditivas que estimam a TFG.

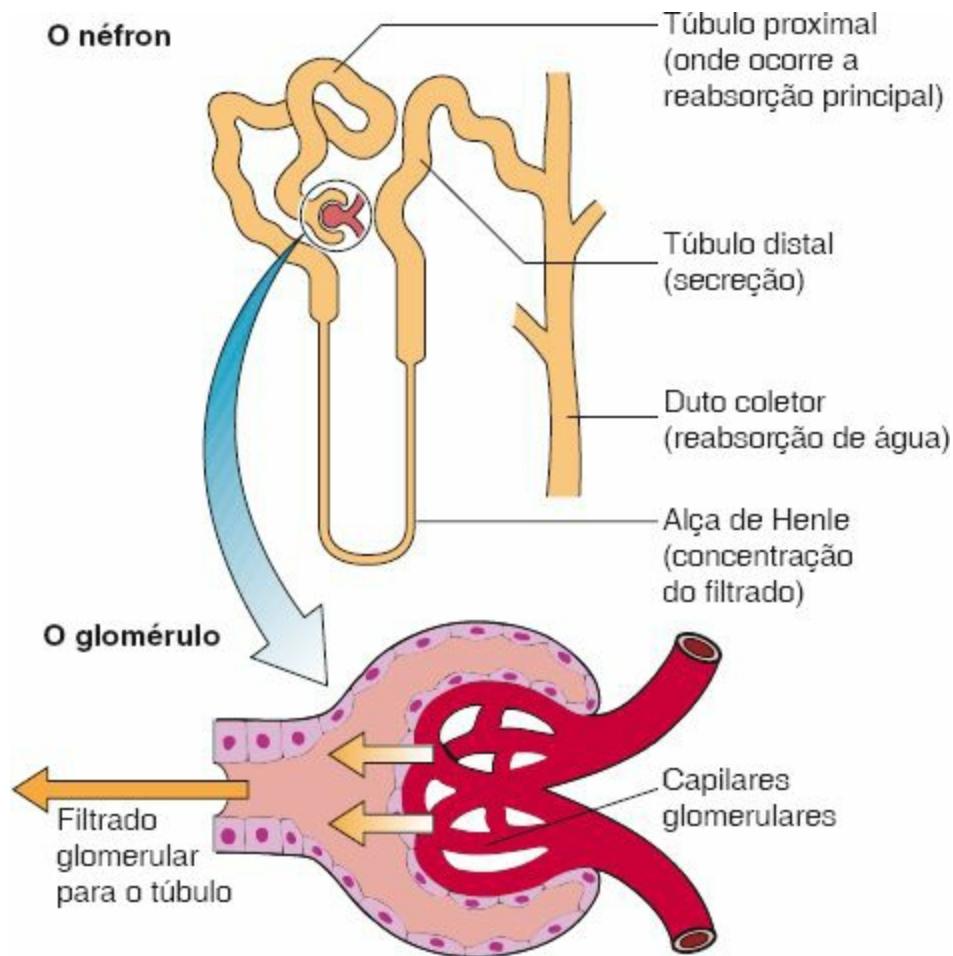


Fig 14.1 Representação diagramática de um néfron.

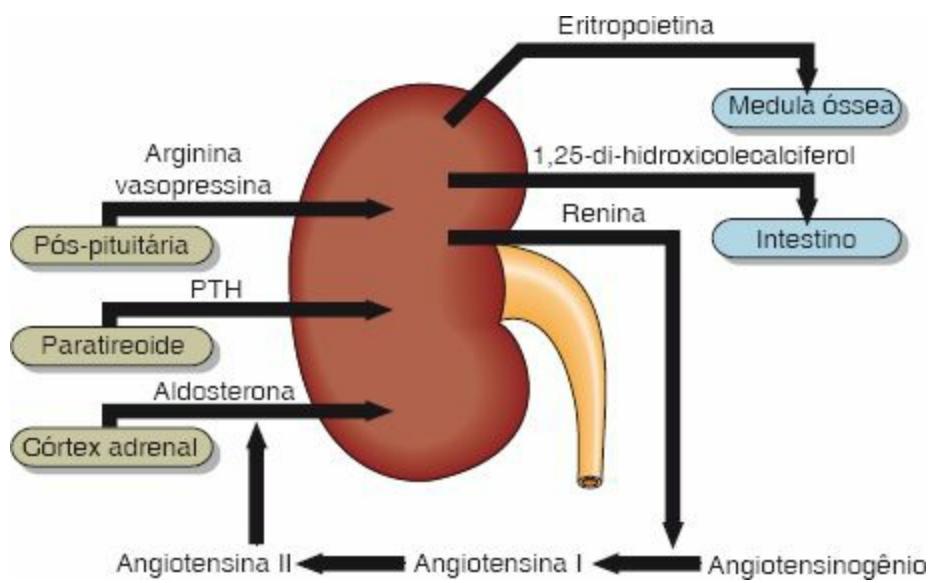


Fig 14.2 Ligações endócrinas no rim.

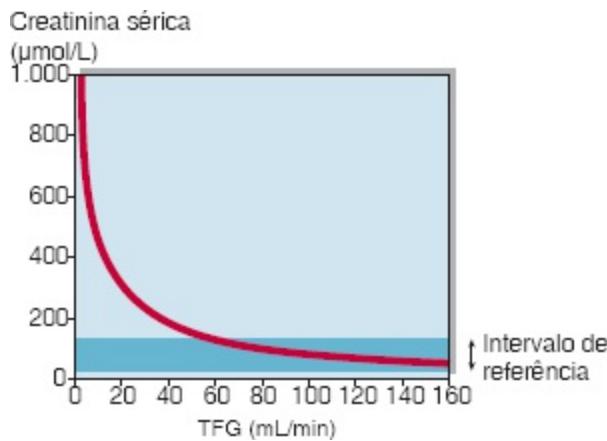


Fig 14.3 **A relação entre a taxa de filtração glomerular e a concentração de creatinina sérica.** A taxa de filtração glomerular pode cair consideravelmente antes de a creatinina sérica estar significativamente elevada.

Tabela 14.1 Cockcroft-Gault x equação de quatro variáveis MDRD (“simplificada”)

Cockcroft-Gault	Equação de quatro variáveis MDRD (“simplificada”)
Desenvolvida em meados dos anos 1970	Desenvolvida no fim dos anos 1990
Incorpora idade, sexo e peso	Incorpora idade, sexo e etnia*
Amplamente utilizada para calcular dosagens de drogas	Amplamente utilizada em relatórios bioquímicos
Desenvolvida em uma população com TFG reduzida	Desenvolvida em uma população com TFG reduzida

*Mas foi validado apenas para alguns grupos étnicos, entre eles, caucasianos e afro-caribenhos.

TFG estimada (eTFG)

A pobre correlação inversa entre a creatinina sérica e a TFG podem ser melhoradas ao se levar em consideração algumas das variáveis flutuantes, como idade, sexo, origem étnica e peso corporal. A fórmula desenvolvida por Cockcroft e Gault nos anos 1970 e a equação de quatro variáveis derivada mais recentemente do Estudo de Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD) são as mais utilizadas das equações preditivas. Estas equações são comparadas na Tabela 14.1.

Limitações da eTFG

Apesar de as equações preditivas serem uma melhoria sobre a creatinina sérica e a depuração de creatinina, elas são meras *estimativas* da TFG e devem ser interpretadas com cuidado. Por exemplo, elas tendem a ser menos acuradas em sujeitos com TFG relativamente normal. Por esta razão, muitos laboratórios hospitalares não relatam um resultado específico quando a TFG está acima de 60 mL/min/1,73 m². Outros grupos de pacientes em que a eTFG é menos acurada incluem aqueles com formato ou massa corporal anormal (p. ex. atrofia muscular

e amputações). Por fim, há evidências de que a TFG estimada pela fórmula MDDR é afetada pelo consumo de carne.

eTFG – observações adicionais

É válido listar as limitações da eTFG apresentadas na seção anterior em seu próprio contexto. Estimativas da TFG, como a fórmula MDDR de quatro variáveis, são, sem dúvida, melhores do que a creatinina sérica por si só na identificação da função glomerular reduzida, simplesmente porque elas levam em conta as variáveis flutuantes (Tabela 14.1). A fórmula de Cockcroft-Gault requer peso, além de idade e sexo (e creatinina) para ser aplicada. Logo, é muito mais simples aplicar a fórmula MDDR que incorpora idade, sexo, etnia, mas não o peso. Esta é uma das razões pelas quais a equação MDDR é amplamente utilizada. Entretanto, a equação Cockcroft-Gault ainda é amplamente utilizada para calcular dosagens de drogas.

A função glomerular reduzida, como eTFG 50-60 mL/min/1,73m², é sabidamente associada ao risco cardiovascular e subsequente progressão para insuficiência renal mais severa, mas muito ainda precisa ser esclarecido sobre esse grupo de pacientes (p. ex., o curso de tempo da progressão). Esta é uma área de grande atividade de pesquisa.

Outras medidas

A cistatina-C é uma proteína de baixo peso molecular cuja concentração sérica, como a creatinina, correlaciona-se inversamente com a TFG. Entretanto, diferente da creatinina, a concentração de cistatina-C é independente de peso e altura, massa muscular, idade (>1 ano) ou sexo e praticamente não é afetada pelo consumo de carne ou alimentos que não contêm carne. Logo, esta proteína vem sendo estudada como um potencial método alternativo de avaliação.

Vários outros marcadores podem ser utilizados para estimar a depuração, mas estes são muito custosos e laboriosos para serem aplicados em larga escala: seu uso é principalmente limitado à pesquisa ou a campos especializados da nefrologia, como na varredura por potenciais doadores de rins. Os marcadores incluem inulina, iotalamato, ioexol e marcadores radioisotópicos como o EDTA-Cr⁵¹. Este último é mais comumente utilizado nas unidades de oncologia pediátrica para estimar a função renal antes do cálculo da dose quimioterápica.

Proteinúria

Outro aspecto da função glomerular é o “vazamento”. Exploramos este assunto mais profundamente nas páginas 34-35.



Nota clínica

A taxa de filtração glomerular, assim como as taxas cardíaca e respiratória, flutuam ao longo do dia. Uma mudança de até 20% na TFG entre duas depurações de creatinina consecutivas não necessariamente indicam uma mudança real da função renal.

Caso clínico 9

Um homem de 35 anos de idade apresentando dor nas costas tem uma creatinina sérica de 150 µmol/L. Uma coleta de urina por 24 horas de 2.160 mL foi realizada e detectou-se a concentração de 7,5 mmol/L.

- **Calcule a depuração da creatinina e comente os resultados.**
- **Um erro no tempo de coleta foi subsequentemente relatado pela enfermaria, tendo sido a coleta de apenas 17 horas.**
- **Como isto afeta o resultado e sua interpretação?**

Comentário na p. 165.

Avaliação da função renal (1)

- A concentração de creatinina sérica é um índice insensível da função renal, uma vez que não se apresenta elevado até que a TFG tenha caído abaixo de 50% do normal.
- A eTFG é uma melhoria sobre a creatinina sérica, mas é uma estimativa e deve ser interpretada com cuidado.
- A proteinúria pode ser utilizada como um marcador de dano renal e prediz sua progressão.

15 Avaliação da função renal (2)

Função renal tubular

Os glomérulos realizam um mecanismo eficiente de filtração para retirar do organismo os produtos metabólicos e as substâncias tóxicas. Para garantir que os constituintes importantes como água, sódio, glicose e aminoácidos não sejam perdidos, a reabsorção tubular deve ser igualmente eficiente. Por exemplo, 180 L de fluidos passam pelo filtro glomerular todos os dias, sendo que mais do que 99% deste volume é recuperado. Não há exames simples, em comparação com a avaliação da TFG, para medir a função tubular de forma quantitativa.

Disfunção tubular

Algumas desordens da função tubular são hereditárias, por exemplo, alguns pacientes são incapazes de reduzir o pH da urina abaixo de 6,5 devido a uma insuficiência de secreção do íon hidrogênio. Entretanto, o dano tubular renal é muito mais frequente como um efeito secundário de outras condições ou complicações. Qualquer causa de insuficiência renal aguda pode ser associada à insuficiência renal tubular.

Avaliação da função tubular

Medidas de osmolalidade no plasma e na urina

Os túbulos renais realizam um número impressionante de funções. Entretanto, na prática, a osmolalidade da urina serve como um fator determinante ou marcador geral da função tubular. A importância da osmolalidade deve-se ao fato de que, de todas as funções tubulares, a mais frequentemente afetada por doenças é a habilidade de concentrar a urina. Se os túbulos e dutos coletores estão funcionando eficientemente, e se a AVP está presente, eles serão capazes de reabsorver água de maneira tão eficiente quanto se pode avaliar a concentração da urina. Isto é feito de forma conveniente determinando a osmolalidade da urina e comparando-a com a do plasma. Se a osmolalidade da urina está a 600 mmol/kg ou acima deste valor, a função tubular é considerada intacta. Quando a osmolalidade da urina não varia muito em relação a do plasma (razão de osmolalidade urina:plasma ~ 1), os túbulos renais não estão reabsorvendo água.

O teste de privação de água

As causas da poliúria estão resumidas na [Tabela 15.1](#). A disfunção renal tubular é uma das muitas causas do desequilíbrio da homeostase de água. Quando a medida da osmolalidade base da urina é inconclusiva, a privação de água formal pode ser indicada. A resposta fisiológica normal à privação de água é a retenção de água, que minimiza o aumento da osmolalidade plasmática, que, caso contrário, ocorreria. O corpo é capaz de reter a água por meio da atividade da AVP, cuja ação sobre os túbulos renais pode ser aferida pelo aumento da osmolalidade da urina. Na prática, se a osmolalidade da urina se eleva para 600 mmol/kg ou mais em resposta à privação de água, o diabetes insípido é efetivamente excluída. A baixa variação da osmolalidade é characteristicamente vista no diabetes insípido, em que o hormônio AVP, está ausente. Em bebedores de água compulsivos, uma resposta normal (elevada) é geralmente vista.

Tabela 15.1 Causas de poliúria

Causa	Osmolalidade da urina		Osmolalidade do plasma mmol/kg
		mmol/kg	
Carga osmótica elevada, por exemplo, devido à glicose	~500		~310
Maior ingestão de água	<200		~280
Diabetes insípido	<200		~300
Diabetes insípido nefrogênico	<200		~300

Deve-se notar que o teste de privação de água não é agradável para o paciente. E também pode ser potencialmente perigoso se houver incapacidade severa de retenção de água. O teste deve ser encerrado se mais de 3 L de urina já foram produzidos, ou se houver uma queda de >3% do peso corporal. Uma abordagem alternativa, que é eventualmente utilizada antes (ou no lugar de) é a restrição de fluidos noturna (20 h – 10 h) com mensuração da osmolalidade da urina produzida de manhã. Se a osmolalidade da urina não subir em resposta à privação de água, a desmopressina (DDAVP), um análogo sintético da AVP, é administrada. A resposta subsequente na osmolalidade na urina permite a distinção entre o diabetes insípido do diabetes insípido nefrogênico. No primeiro, os túbulos renais respondem normalmente ao DDAVP e a osmolalidade da urina se eleva. O diabetes insípido nefrogênico é caracterizada pela insuficiência de resposta dos túbulos; a resposta da osmolalidade da urina permanece invariável.

O pH da urina e o teste de carga ácida

A mensuração do pH da urina pode ser um primeiro passo útil no diagnóstico da acidose tubular renal (ATR), que tipicamente leva à acidose metabólica

hiperclorêmica. A ATR pode ser caracterizada da seguinte forma:

- *Tipo I.* A secreção defeituosa do íon hidrogênio no túbulo distal pode ser hereditária ou adquirida.
- *Tipo II.* A capacidade de reabsorção de bicarbonato no túbulo proximal está reduzida.
- *Tipo III.* É uma variante pediátrica da acidose renal tubular tipo I.
- *Tipo IV.* A reabsorção de bicarbonato pelo túbulo renal é alterada como consequência da deficiência de aldosterona, defeitos no receptor de aldosterona ou drogas bloqueadoras da ação da aldosterona.

O primeiro passo no diagnóstico da ATR é verificar a presença de acidose metabólica persistente sem causa aparente. Se houver suspeita de ATR após outros diagnósticos terem sido considerados e excluídos, um espécime *fresco* de urina deve ser coletado para mensuração do pH. (Se a amostra não for fresca, bactérias clivadoras de ureases podem alcalinizar o espécime após a coleta levando a um falso pH alto.) A resposta normal à acidose metabólica é o aumento da excreção ácida, um pH abaixo de 5,3 indica que o diagnóstico de ATR é pouco provável como causa da acidose. Quando o pH da urina não é convincentemente ácido, um teste de carga ácida pode ser indicado. O teste envolve a administração de cloreto de amônio (que torna o sangue mais ácido) e mensuração do pH da urina em amostras seriadas coletadas de hora em hora por até 8 horas. Raramente, as taxas de excreção de ácido e íons de amônia tituláveis e a concentração de bicarbonato sérico deverão ser avaliadas para fazer o diagnóstico. Este teste não deve ser feito em pacientes que já estejam severamente acidóticos ou possuem doença hepática.

Além disso, como o cloreto de amônio pode levar a dor abdominal e vômito, é preferível realizar o teste de furosemida primeiro. A furosemida reduz a reabsorção de cloreto e sódio pela alça de Henle, resultando em um aumento na chegada de íons sódio ao túbulo distal. Normalmente, o sódio é reabsorvido em troca de íons hidrogênio, resultando, então, na produção de urina ácida. Em ambos os testes, a impossibilidade de produzir pelo menos uma amostra de urina com um $\text{pH} < 5,3$ é compatível com ATR.

Proteinúria específica

Já foi mencionado que a presença de proteína na urina é um indicativo de dano nos glomérulos (p. 29). A β_2 -microglobulina e a α_1 -microglobulina são pequenas proteínas filtradas pelos glomérulos e são usualmente reabsorvidas pelas células tubulares. Uma concentração elevada destas proteínas na urina é um sensível indicativo de dano celular nos túbulos renais. A proteinúria é discutida mais

profundamente nas páginas 34-35.

Glicosúria

A presença de glicose na urina quando a glicose no sangue está normal geralmente reflete a inabilidade dos túbulos de reabsorver glicose devido a uma lesão tubular específica. Neste ponto, o limite renal (capacidade dos túbulos de reabsorver a substância em questão) foi alcançado. Este fenômeno é chamado de glicosúria renal e é uma condição benigna. A glicosúria também pode ocorrer em associação com outras desordens da função tubular – a síndrome de Fanconi.

Aminoacidúria

Normalmente, os aminoácidos no filtrado glomerular são reabsorvidos nos túbulos proximais. Eles podem estar presentes na urina em quantidades excessivas, seja porque a concentração plasmática excedeu o limite renal ou por insuficiência específica dos mecanismos de reabsorção tubular normais. Esta última pode ocorrer na desordem metabólica hereditária cistinúria, ou mais comumente por causa de dano renal tubular adquirido.

Defeitos tubulares específicos

A síndrome de Fanconi

A síndrome de Fanconi é um termo utilizado para descrever a ocorrência de defeitos tubulares em geral, como acidose renal tubular, aminoacidúria e proteinúria tubular. A síndrome de Fanconi pode ser desenvolvida por envenenamento por metais pesados ou por efeito de toxinas e doenças metabólicas hereditárias como a cistinose.

Cálculos renais

Pedras nos rins (cálculos) produzem dor severa e desconforto e são causas comuns de obstrução do trato urinário (Fig. 15.1). A análise química dos cálculos renais é importante na avaliação de sua formação. Os tipos de cálculo incluem:

- *Fosfato de cálcio*: podem ser consequência de hiperparatireoidismo primário ou acidose renal tubular.
- *Magnésio, amônia e fosfato*: são frequentemente associados a infecções do trato urinário.
- *Oxalato*: pode ser consequência de hiperoxalúria.
- *Ácido úrico*: pode ser consequência de hiperuricemia (pp. 144.145).
- *Cistina*: estes cálculos são raros, compondo uma característica da desordem

metabólica hereditária cistinúria (p. 162).



Fig 15.1 Cálculos renais .

Urinálise

O exame da urina de um paciente é importante e não deve ser restrito aos testes bioquímicos (pp. 32-33).

Caso clínico 10

Uma mulher de 30 anos de idade fraturou o crânio em um acidente. Ela não teve outras grandes lesões nem perda sanguínea significativa, e seu sistema cardiovascular estava estável. Ela esteve inconsciente por 2 dias após o acidente. No quarto dia de internação no hospital, notou-se que ela produzia grandes volumes de urina e reclamava de sede. Os exames bioquímicos são os seguintes:

Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	Ureia	Creatinina	Glicose
			mmol/L	μmol/L		
150	3,6	106	25	5,5	80	5,4

Osmolalidade sérica = 310 mmol/kg

Osmolalidade da urina = 110 mmol/kg

Volume da urina = 8 litros/24 h

- É necessário realizar um teste de privação de água para fazer o diagnóstico desta paciente?

Comentário na p. 165.



Nota clínica

Em humanos sadios, a urina pode ser concentrada até o máximo de, aproximadamente, 1.200 mOsmol/kg. Entretanto, na prática, concentrações acima de 1.000 mOsmol/kg raramente são vistas. Isto ocorre, pois é difícil para os pacientes produzirem qualquer **volume** de urina com este grau de concentração urinária.

Avaliação da função renal (2)

- Testes específicos estão disponíveis para medir a habilidade de concentração da urina e de excretar carga ácida.
- A comparação entre a osmolalidade da urina e do soro indicará se um paciente é capaz de concentrar a urina.
- O exame químico da urina é apenas um dos aspectos da urinálise.
- A presença de pequenas proteínas específicas na urina indica dano tubular.
- A análise química de cálculos renais é importante na avaliação de sua etiologia.

16 Urinálise

A urinálise é tão importante na varredura de doenças que é considerada uma parte integrante do exame físico completo de todo paciente, e não apenas parte da avaliação de doença renal. A urinálise compreende uma gama de análises realizadas mais comumente no local de tratamento do que em um laboratório central. O exame da urina de um paciente não deve ser restrito aos testes bioquímicos. A [Figura 16.1](#) resume as diferentes formas de análise da urina.

Procedimento

O teste bioquímico da urina envolve o uso de fitas descartáveis disponíveis comercialmente ([Fig. 16.2](#)). Cada fita é impregnada com um número de blocos de reagentes coloridos separados entre si por bandas estreitas. Quando a fita é imersa manualmente no espécime de urina, os reagentes em cada bloco reagem com um componente específico da urina de forma que (a) cada bloco muda de cor se o componente está presente e (b) a mudança de cor produzida é proporcional à concentração do componente testado.

Passos para testar uma amostra de urina:

- a urina fresca é coletada em um frasco limpo
- a amostra não é centrifugada
- a fita descartável é brevemente imersa na amostra de urina; deve-se tomar cuidado para garantir que todos os blocos reagentes estão imersos
- a borda da fita é segura contra o frasco de urina para remoção do excesso de líquido
- a fita é, então, deixada na posição horizontal por um período fixo de tempo que pode variar entre 30 segundos e 2 minutos
- as cores nas áreas de teste da fita são comparadas com aquelas exemplificadas no diagrama de cores ([Fig. 16.2](#)). A fita é observada ao lado dos blocos de cores do diagrama e as cores são combinadas cuidadosamente. A fita é, então, descartada.

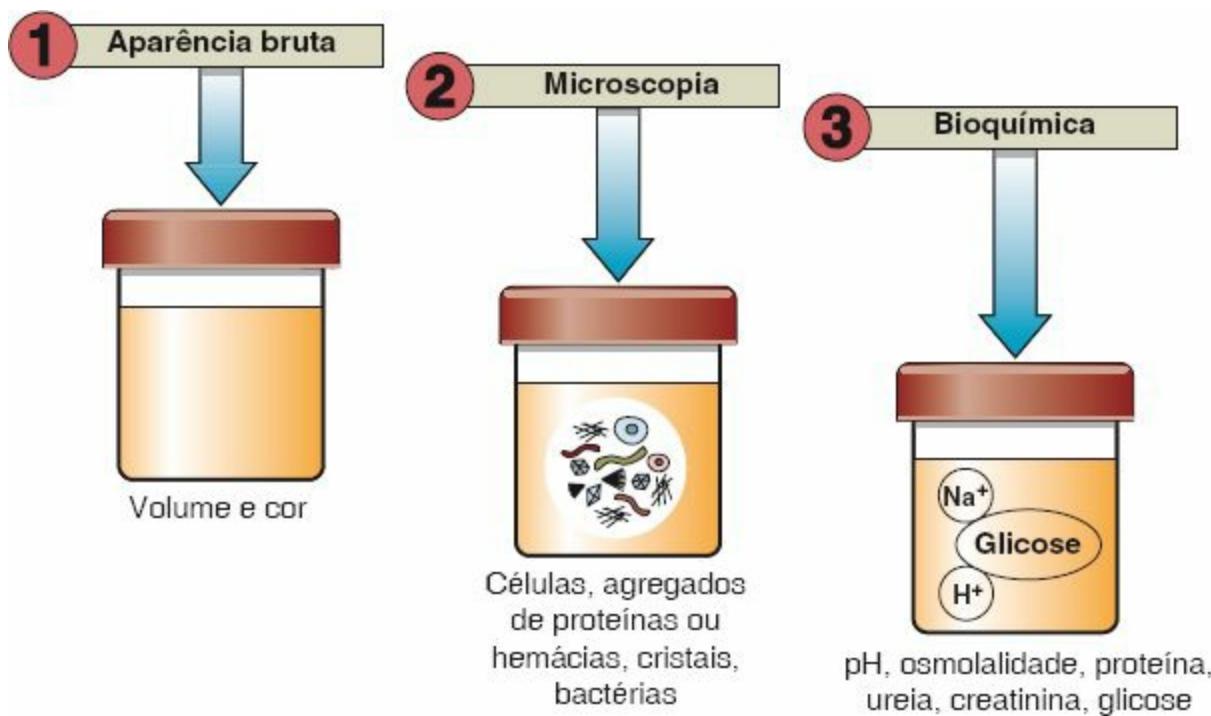


Fig 16.1 O local do teste bioquímica na urinálise.



Fig 16.2 Teste de uma amostra de urina com Multistix: (a) Imersão de uma fita-teste no espécime de urina. (b) O excesso de urina é removido. (c) A fita-teste é comparada com o diagrama de cor no rótulo da garrafa.

A gama de componentes rotineiramente testados em fitas comuns de urinálise disponíveis comercialmente é extensa e inclui glicose, bilirrubina, cetonas, gravidade específica, sangue, pH (concentração do íon hidrogênio), proteína, urobilinogênio, nitrito e leucócitos (células sanguíneas brancas).

A urinálise é um dos testes bioquímicos comuns mais realizados fora do laboratório. A urinálise é mais comumente realizada por profissionais não laboratoriais. Apesar de ser um teste simples, se o procedimento não for seguido corretamente, os resultados podem não ser acurados. Um exemplo frequente disto é a leitura das fitas muito precocemente ou tarde. Outros erros potenciais podem surgir se as fitas estiverem armazenadas de maneira errada ou fora da validade.

Glicose

A presença de glicose na urina (glicosúria) indica que a carga de glicose filtrada excede a habilidade dos túbulos renais de reabsorção. Isto geralmente reflete hiperglicemias e deve, então, levar a consideração de testes mais formais para diabetes melito (p. ex., exame da glicose sanguínea durante o jejum). Entretanto, a glicosúria nem sempre ocorre devido às diabetes. O limite renal de glicose pode ser reduzido, por exemplo, durante a gravidez e a glicose pode entrar no filtrado mesmo quando a concentração no plasma está normal (glicosúria renal).

A glicose sanguínea se eleva rapidamente após uma refeição, sobrepondo o limite renal temporariamente (glicosúria alimentar). Ambas as glicosúrias renal e alimentar não estão relacionadas ao diabetes.

Bilirrubina

A bilirrubina existe no sangue em duas formas, conjugada e não conjugada. Apenas a forma conjugada é solúvel em água, logo, a bilirrubinúria significa a presença de bilirrubina conjugada na urina. Este fenômeno é sempre patológico. A bilirrubina conjugada é normalmente excretada pelo trato biliar para dentro do intestino, onde ela é clivada; uma pequena quantidade é reabsorvida para a circulação portal, recuperada pelo fígado e re-excretadas na bile. A interrupção desta circulação entero-hepática geralmente origina-se de uma obstrução mecânica e resulta em altos níveis de bilirrubina conjugada na circulação sistêmica, uma parte alcança a urina.

Urobilinogênio

No intestino, a bilirrubina conjugada é clivada por bactérias a produtos conhecidos coletivamente como urobilinogênio fecal, ou estercobilinogênio. Esta molécula também entra na circulação entero-hepática. Entretanto, diferente da bilirrubina, o urobilinogênio é achado na circulação sistêmica e é frequentemente detectável na urina de sujeitos hígidos. Logo, a detecção de urobilinogênio na urina é de menor significância diagnóstica que a de bilirrubina. Altos níveis podem ser detectados em qualquer situação em que a reciclagem de bilirrubina está elevada (p. ex., na hemólise) ou quando a circulação entero-hepática for interrompida (p. ex., durante dano hepático).

Cetonas

As cetonas são produtos da clivagem de ácidos graxos. Sua presença geralmente indica que o corpo está utilizando gordura para prover energia, ao invés de armazená-la para uso posterior. Isto pode ocorrer em diabetes não controlado, em que a glicose é incapaz de adentrar as células (cetoacidose diabética), no

alcoolismo (cetoacidose alcoólica), ou em associação com jejum ou vômito prolongado.

Gravidade específica

Esta é uma medida semiquantitativa da densidade urinária, que, por sua vez, reflete a concentração urinária. Uma gravidade específica mais alta indica uma urina mais concentrada. A avaliação da gravidade específica da urina geralmente confirma a impressão visual da inspeção da cor da urina. Quando a concentração de urina precisa ser quantificada, a maioria dos profissionais pedirá a osmolalidade da urina, que possui uma janela de trabalho maior.

pH (concentração do íon hidrogênio)

A urina geralmente é ácida (o pH da urina substancialmente abaixo de 7,4 indica uma alta concentração de íons hidrogênio). A mensuração do pH da urina é útil, tanto para casos de suspeita de adulteração (p. ex., exames de drogas) ou quando há acidose metabólica sem causa aparente (baixo bicarbonato sérico). Os túbulos renais excretam íons hidrogênio normalmente através de mecanismos que garantem a fina regulação da concentração de íons hidrogênio no sangue. Quando um, ou mais, desses mecanismos falha, ocorre a acidose (a chamada acidose tubular renal ou ATR; p. 30). A medida do pH da urina pode, então, ser utilizada para avaliar a ATR durante uma acidose metabólica não explicada; um pH abaixo de 5,3 indica que os túbulos renais são capazes de acidificar a urina e estão, provavelmente, saudáveis.

Proteína

A proteinúria pode significar excreção anormal de proteína pelos rins (devido a danos anormais aos glomérulos ou a inabilidade dos túbulos de reabsorver proteínas normalmente), ou pode simplesmente refletir a presença de células ou sangue na urina. Por esta razão é importante checar se a vareta do teste não apresenta também resultado positivo para sangue ou leucócitos (células brancas); também pode ser apropriado buscar uma possível infecção no trato urinário enviando uma amostra de urina para cultura. A proteinúria e suas causas são discutidas com maiores detalhes nas páginas 34-35.

Sangue

A presença de sangue na urina (hematúria) é compatível com várias possibilidades, desde malignidade, passando por infecção do trato urinário a contaminação pela menstruação. As varetas de teste para sangue são capazes de

detectar hemoglobina e mioglobina, além de células vermelhas – a presença de um grande número de células vermelhas no sedimento da urina estabelece o diagnóstico de hematúria. A ausência de células vermelhas, apesar de resultado forte positivo na vareta para sangue, indica mioglobinúria ou hemoglobinúria.

Nitrito

O teste da vareta depende da conversão de nitrato (da dieta) a nitrito pela ação de bactérias na urina que possuem a redutase necessária. Um resultado positivo aponta na direção de infecção do trato urinário.

Leucócitos

A presença de leucócitos na urina sugere inflamação aguda e a presença de infecção no trato urinário.



Nota clínica

O teste microbiológico de uma amostra de urina (geralmente uma amostra de urina de segundo jato ou USJ) é rotineiramente feito para confirmar o diagnóstico de infecção do trato urinário. Estas amostras devem ser coletadas em frascos estéreis e enviadas ao laboratório sem atrasos para testes de cultura e resistência a antibióticos.

Caso clínico 11

Descobre-se que um paciente de uma clínica de obesidade tem cetonúria por meio do teste de urinálise. Não há glicosúria e uma medida de glicose no local utilizando uma fita-teste revela o valor de 5,9 mol/L.

• O que pode explicar esses achados?

Comentário na p. 165.

Urinálise

- A urinálise deve ser parte do exame clínico de todo paciente.
- A análise química de uma amostra de urina deve ser sempre realizada com fitas descartáveis disponíveis comercialmente.
- A gama de componentes testados rotineiramente incluem glicose, bilirrubina, cetonas, gravidade específica, sangue, pH, proteínas, urobilinogênio, nitrito e leucócitos.

17 Proteinúria

A proteinúria refere-se à excreção urinária anormal de proteína. A detecção de proteinúria é importante. Ela está associada à doença renal e cardiovascular; ela identifica pacientes diabéticos em risco de nefropatia e outras complicações microvasculares; além disso, também prevê danos a órgãos em pacientes hipertensivos. Apesar de a proteinúria desenvolver-se através de vários mecanismos (ver adiante), ela é mais frequentemente um indicador de função glomerular anormal. A proteinúria pode ser medida e expressa de várias formas.

Mecanismos da proteinúria

Os mecanismos da proteinúria são mostrados na [Figura 17.1](#).

Proteinúria glomerular

A membrana basal glomerular, por meio da qual o sangue é filtrado, não permite normalmente a passagem de albumina e grandes proteínas, a proteinúria ocorre mais frequentemente devido à função alterada de glomérulos com danos. A extensão deste dano varia enormemente. Em seu extremo, o glomérulo permite o escape de grandes quantidades de proteína. Quando isto acontece, a habilidade do corpo de repor proteínas é excedida e a concentração de proteína no sangue do paciente cai. A proteína é mensurada no sangue tanto como proteína total quanto como albumina. Quando os pacientes tornam-se hipoproteinêmicos e hipoalbuminêmicos devido à proteinúria excessiva, o balanço normal das forças osmóticas e hidrostáticas ao nível dos capilares é alterado, levando à perda de fluido para o espaço intersticial (edema). Este fenômeno é conhecido como a síndrome nefrótica (definida em termos de excreção proteica – acima de 3 g diárias).

Proteinúria tubular

Algumas proteínas são tão pequenas que, diferente da albumina e outras proteínas grandes, elas passam pelos glomérulos livremente. Os exemplos mais bem conhecidos são a β_2 -microglobulina e a β_1 -microglobulina. Outras incluem a proteína ligadora de retinol e a N-acetylglucosaminidase. Se estas proteínas são detectadas em excesso na urina, isto reflete disfunção tubular, e não glomerular, ou seja, a inabilidade dos túbulos renais de reabsorvê-las. Entretanto, a função

tubular é normalmente avaliada de outras formas e a mensuração destas proteínas na urina é normalmente confinada a varredura e detecção de disfunção tubular crônica assintomática, ou um pequeno número de cenários clínicos específicos, como toxicidade devido aos aminoglicosídeos, lítio ou mercúrio).

Proteinúria por transbordamento

A proteinúria por transbordamento ocorre quando a habilidade dos glomérulos de reter proteínas é sobre carregada pela grande quantidade de proteínas. O melhor exemplo caracterizado de proteinúria por transbordamento é o mieloma múltiplo. Esta condição envolve a proliferação maligna de um clone de plasmócito (um tipo especial de linfócito, cuja função é produzir imunoglobulinas). Isto resulta na produção de vasta quantidade de imunoglobulina pelo clone maligno. Neste tipo de proteinúria, os glomérulos são normais (pelo menos inicialmente). Proteínas Bence-Jones são fragmentos de cadeia leve das imunoglobulinas que podem ser detectados na urina.

Proteinúria de Tamm-Horsfall

Esta glicoproteína recebeu seu nome de autores de um artigo publicado em 1952 que descreve sua purificação. É uma das proteínas mais abundantes na urina. Sua importância permanece no fato de que, ao contrário de outras proteínas mencionadas anteriormente, ela não é derivada do sangue, e sim produzida e secretada no filtrado pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle. Ela forma grandes agregados que, quando concentrados, podem formar agregados urinários (estruturas cilíndricas gelatinosas que refletem a forma dos túbulos renais e que são deslocados e alcançam a urina).

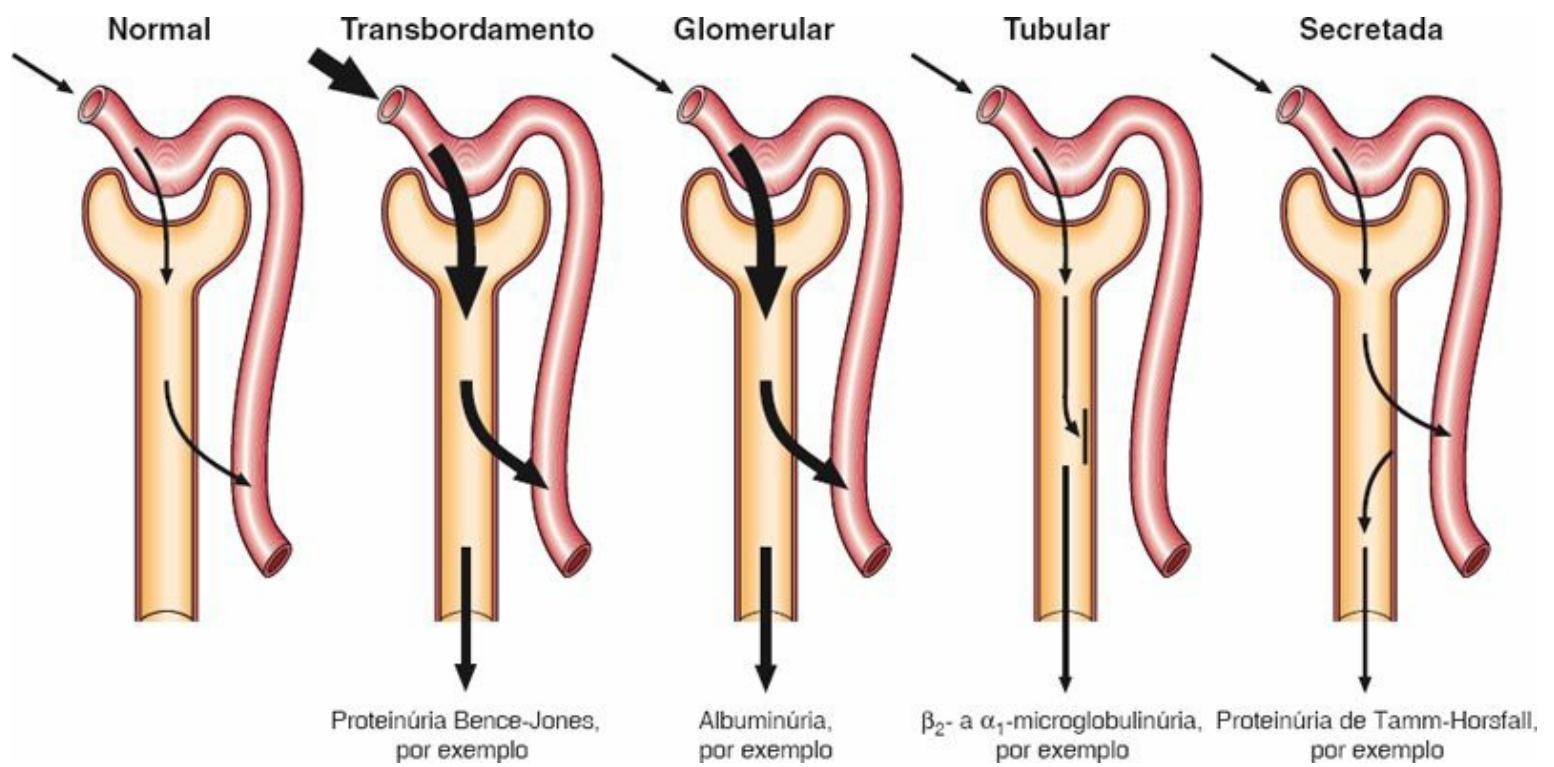


Fig 17.1 Mecanismos da proteinúria.

Formas de avaliação da proteinúria

A proteinúria é detectada e quantificada de formas variadas.

Urinálise por varetas descartáveis

O procedimento de teste de urina por varetas está mostrado na [Figura 16.2](#) na página 32. As varetas são fitas descartáveis disponíveis comercialmente e impregnadas com reagentes coloridos separados em blocos que são imersas na amostra de urina. Os reagentes em cada bloco reagem com um componente específico da urina de forma que cada bloco muda de cor se o componente estiver presente. Proteína é apenas um dos vários componentes testados, outros incluem glicose, sangue e bilirrubina.

O teste da vareta é um método largamente utilizado para a avaliação de proteinúria. Ele é conveniente para ambos, paciente e médico, além de gerar um resultado quase instantâneo na unidade de tratamento. Entretanto, ele dá apenas uma aproximação, indicando a presença ou ausência de proteinúria patológica, a realização de somente este teste não é suficiente para o diagnóstico ou a exclusão da proteinúria. Ele deve ser utilizado em conjunto com outros métodos mais acurados.

Razão proteína/creatinina

A avaliação quantitativa de proteína na urina gera um resultado mais confiável

no diagnóstico de proteinúria. A acurácia é ainda elevada pela medida da concentração de creatinina, assim como a expressão do resultado na forma de razão proteína/creatinina; isto corrige a variação na concentração da urina. Ambos, o teste de urina da vareta e a razão proteína/ creatinina (RPC), requerem apenas uma amostra de urina e são igualmente convenientes para o paciente. Uma amostra coletada de manhã é sempre preferida (pois se correlaciona melhor com a excreção de proteína ao longo de 24 horas), mas amostras randômicas também são aceitáveis.

Excreção de proteínas da urina

A coleta cronometrada da urina em 24 horas para excreção de proteína ainda é largamente utilizada como método de referência para comparação com outros métodos de análise da urina (p. ex., teste da vareta e RPC). Entretanto, coletas cronometradas de urina são inconvenientes e nem sempre completamente acuradas. Sugere-se que a excreção diária de proteína (em mg/24 horas) pode ser “estimada” pela multiplicação da RPC (em mg/ mmol) por um fator de 10 (ou seja, assumindo uma excreção diária de creatinina média de 10 mmol/dia).

Razão albumina/creatinina e “microalbuminúria”

Os métodos de avaliação da albumina na urina são mais acurados do que os métodos para avaliação de proteína na urina, especialmente em baixas concentrações. Entretanto, esses métodos de imunoensaios são mais custosos do que aqueles utilizados para medir a proteína total da urina. “Microalbuminúria” refere-se à excreção de albumina na urina em quantidades anormais, mas não detectáveis pelo teste padrão da vareta. (O termo confunde – a albumina excretada na microalbuminúria é exatamente a mesma em outras condições proteinúricas.) Se for detectada em um paciente diabético, a microalbuminúria indica nefropatia diabética precoce e, logo, permite o tratamento com, por exemplo, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), que podem ajudar a reduzir a progressão do dano renal.



Nota clínica

A proteinúria ortostática, ou postural, é comum em adolescentes. Ela é uma condição benigna na qual a proteinúria ocorre apenas quando os sujeitos estão de pé e é o resultado do aumento da pressão hidrostática nas veias renais.

Caso clínico 12

Um paciente no ambulatório apresentou proteinúria no teste da vareta. Durante o exame ele apresentou edema com depressões em ambos os tornozelos.

- **O que pode explicar esses achados?**

Comentário na p. 165.

18 Insuficiência renal aguda

A insuficiência renal é a cessação da função renal. Na insuficiência renal aguda (IRA), os rins param por um período de horas a dias. A insuficiência renal crônica (IRC) se desenvolve ao longo de meses ou anos e leva, eventualmente, à insuficiência renal terminal. A IRA pode ser revertida e a função renal normal, recuperada, enquanto a IRC é irreversível.

Etiologia

A IRA se desenvolve a partir de uma variedade de problemas que afetam os rins e/ou a circulação. Ela geralmente se apresenta como uma deterioração repentina da função renal indicada pelo rápido aumento da concentração de ureia e creatinina séricas. Como a insuficiência aguda é comum nas pessoas severamente doentes, o monitoramento sequencial da função renal é importante para a detecção precoce neste grupo de pacientes.

Usualmente, a produção de urina cai para menos de 400 mL/24 horas e o paciente é considerado oligúrico. O paciente pode não produzir nenhuma urina e estar anúrico. Ocionalmente, o fluxo de urina permanece alto quando a disfunção tubular predomina.

A insuficiência renal ou uremia pode ser classificada como ([Fig. 18.1](#)):

- **Pré-renal:** o rim falha em receber aporte sanguíneo apropriado.
- **Pós-renal:** a drenagem urinária dos rins está alterada devido a uma obstrução.
- **Renal:** dano intrínseco ao tecido renal. Esta pode ocorrer devido a uma variedade de doenças, ou o dano renal pode ser uma consequência de prolongados problemas pré-renais ou pós-renais.

Diagnóstico

Em quase todos os casos, o histórico clínico e a apresentação indicarão se um paciente tem, ou pode desenvolver, IRA. O primeiro passo na avaliação do paciente com IRA é identificar quaisquer fatores pré ou pós-renais que poderiam ser rapidamente corrigidos e permitir a recuperação da função renal. O histórico e a exame do paciente, incluindo a presença de outras doenças severas, histórico de drogas e curso de tempo do estabelecimento da IRA, podem também trazer informações importantes. Fatores que deflagram a uremia pré-

renal são usualmente associados a um volume de fluido extracelular (FEC) efetivamente reduzido e incluem:

- volume de plasma reduzido devido a perda de sangue, queimaduras, vômito prolongado ou diarreia
- bombeamento cardíaco reduzido
- fatores locais, como oclusão de uma artéria renal.

Fatores pré-renais levam a uma perfusão renal e uma taxa de filtração glomerular (TFG) reduzidas. Ambas AVP e aldosterona são secretadas ao máximo e o menor volume de urina concentrada é produzido.

Resultados de exames bioquímicos de uremia pré-renal incluem os seguintes:

- *Aumento da ureia e da creatinina séricas.* A ureia está elevada de maneira desproporcional devido à sua reabsorção pelas células tubulares, particularmente em baixas taxas de fluxo urinário. Isto leva a uma concentração relativamente alta de ureia sérica em relação à creatinina, que não é tão prontamente reabsorvida.
- *Acidose metabólica:* devido à inabilidade do rim de excretar íons hidrogênio.
- *Hiperpotassemia:* devido à taxa de filtração glomerular reduzida e acidose.
- *Uma osmolalidade alta na urina.*

Fatores pós-renais causam diminuição na função renal porque a pressão efetiva de filtração nos glomérulos é reduzida em razão da pressão causada pelo bloqueio. As causas incluem:

- cálculos renais
- carcinoma do cérvix, da próstata, ou, ocasionalmente, da bexiga.

Se estes fatores pré e pós-renais não forem corrigidos, o paciente desenvolverá dano renal intrínseco (necrose tubular aguda).

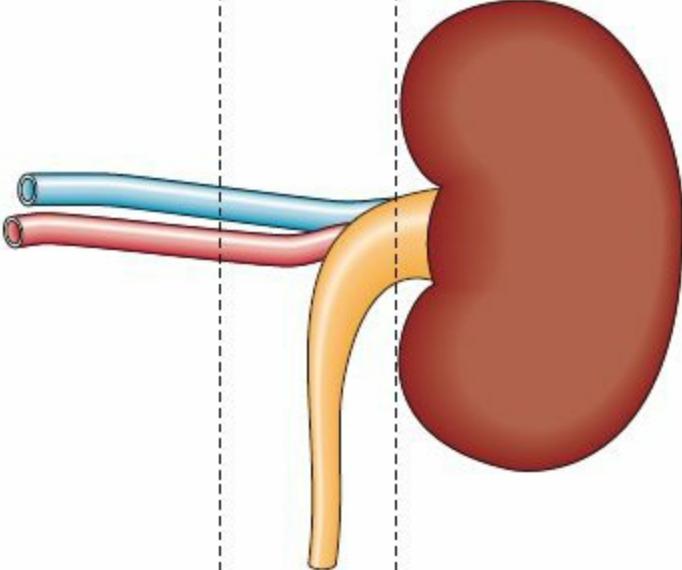
Classificação:	Pré-renal	Pós-renal	Renal
			
Mecanismo:	Perfusão renal reduzida	Obstrução uretrérica/uretral	Dano intrínseco ao tecido renal
Exemplos:	Perda de sangue ou hipovolemia	Cálculos ou malignidade	Glomerulonefrite ou nefrotoxinas

Fig 18.1 Classificação da insuficiência renal aguda.

Necrose tubular aguda

A necrose tubular aguda pode se desenvolver na ausência de insuficiência pré-renal ou pós-renal preexistente. As causas incluem:

- perda sanguínea aguda em trauma severo
- choque séptico
- doença renal específica, como a glomerulonefrite
- nefrotoxinas, como os aminoglicosídeos, analgésicos ou toxinas herbais.

Pacientes nos estágios precoces de necrose tubular aguda podem ter apenas um modesto aumento na ureia e creatinina séricas, que, então, se elevam rapidamente em um período de dias, em contraste com o lento aumento ao longo de meses e anos visto na insuficiência renal crônica. Pode ser difícil decidir a razão para a oligúria de um paciente. Os aspectos bioquímicos que distinguem a uremia pré-renal do dano renal intrínseco estão mostrados na [Tabela 18.1](#).

Tratamento

As questões importantes no tratamento de um paciente com IRA incluem:

- Correção dos fatores pré-renais, se presentes, por reposição de qualquer déficit de volume no FEC. Deve-se tomar cuidado para que o paciente não seja sobrecarregado com um volume acima do necessário. Na insuficiência cardíaca, agentes inotrópicos podem ser indicados.

Tabela 18.1 Aspectos bioquímicos do diagnóstico diferencial do paciente oligúrico

Aspecto bioquímico	Insuficiência pré-renal	Dano renal intrínseco
Sódio da urina	<20 mmol/L	>40 mmol/L
Ureia urina/soro	>10:1	<3:1
Osmolalidade urina/plasma	>1,5:1	<1,1:1

- **Tratamento de doença subjacente** (p. ex. controlar uma infecção)
- **Monitoramente bioquímico.** Diagramas diários de balanço de fluidos permitem a avaliação do volume de fluido corporal. A creatinina sérica indica o grau de alteração da TFG e a taxa de deterioração ou melhora. O potássio sérico deve ser monitorado de perto.
- **Diálise.** Indicações para diálise incluem uma rápida elevação na concentração de potássio sérico, acidose severa e sobrecarregamento de fluidos.

Recuperação

Pode haver três fases distintas na resolução do curso clínico de um paciente com insuficiência renal aguda (Fig. 18.2). Uma fase inicial oligúrica, na qual a disfunção glomerular predomina, seguida por uma fase diurética, em que a produção de urina é alta, visto que a função glomerular melhora vagarosamente, mas a função tubular permanece alterada. Durante a fase de recuperação, a função renal completa pode retornar. O cuidadoso monitoramento clínico e bioquímico é necessário ao longo de todo o curso da doença.

Deve-se notar que, inicialmente, a ureia e a creatinina podem estar normais na IRA. O potássio sérico, em geral, se eleva muito rapidamente em pacientes catabólicos, com ou sem dano tecidual, e se reduz rapidamente uma vez que o fluxo urinário se eleva. O volume de urina não pode ser relacionado com a TFG. A ureia e a creatinina séricas permanecem altas durante a fase diurética, pois a TFG ainda está baixa e grandes volumes de urina refletem dano tubular. Na fase de recuperação a ureia e creatinina séricas caem quando a TFG melhora e a concentração de potássio sérico volta ao normal, enquanto os mecanismos tubulares se recuperam.

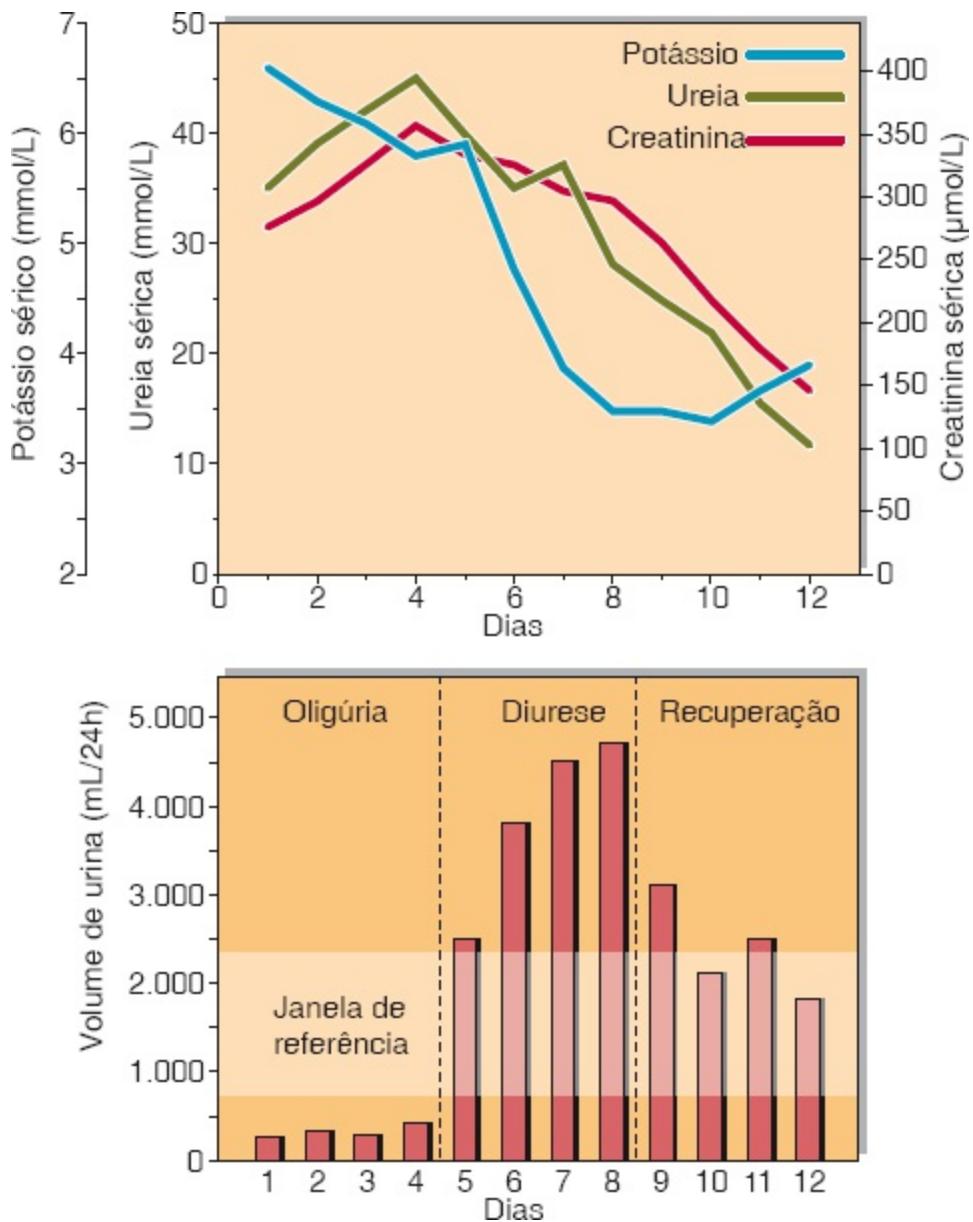


Fig 18.2 **Curso bioquímico de um paciente com insuficiência renal aguda típica.**

Caso clínico 13

Um homem de 50 anos de idade apresentando pirexia. Ele estava clinicamente desidratado e oligúrico.

Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	Ureia	Creatinina
		mmol/L			$\mu mol/L$
140	5,9	112	16	22,9	155

Osmolalidade sérica = 305 mmol/kg

Osmolalidade da urina = 629 mmol/kg

- **O que esses resultados bioquímicos indicam sobre a condição do paciente?**

Comentário na p. 165.



Nota clínica

A necrose tubular aguda é a causa mais comum de hiperpotassemia severa com risco de vida. O rápido aumento do potássio sérico é usualmente uma indicação para iniciar a diálise do paciente.

Insuficiência renal aguda

- A IRA é insuficiência da função renal por um período de horas ou dias identificada pelo aumento da ureia e da creatinina séricas.
- A insuficiência renal aguda pode ser classificada como pré-renal, renal ou pós-renal.
- A rápida identificação dos fatores pré ou pós-renais pode permitir a correção do problema antes que os néfrons sejam prejudicados.
- O tratamento do paciente com dano renal intrínseco incluirá a avaliação sequencial de creatinina, sódio, potássio, fosfato e bicarbonato no soro e excreção de sódio e potássio urinário e osmolalidade.
- Deve-se tomar cuidado na prevenção do sobrecarregamento de fluidos no tratamento de pacientes com doença renal.
- A hiperpotassemia com risco de morte pode ser uma consequência da IRA

19 Insuficiência renal crônica

A insuficiência renal crônica (IRC) é a destruição progressiva irreversível do tecido renal por doença, a qual, se não tratada por diálise ou transplante, resultará na morte do paciente. A etiologia da IRC compreende o espectro de doenças renais conhecidas. O resultado final do dano renal progressivo é o mesmo, independentemente da causa da doença. Todos os maiores efeitos da insuficiência renal ocorrem devido à perda de néfrons funcionais. Pacientes com IRC podem apresentar poucos, ou nenhum, sintomas até que a taxa de filtração glomerular caia abaixo de 15 mL/minuto (ou seja, a 10% da função normal) e a doença esteja avançada.

Consequências da IRC

Metabolismo de sódio e água

A maioria dos pacientes com IRC mantêm a habilidade de reabsorver íons sódio, mas os túbulos renais podem perder sua habilidade de reabsorver água e concentrar a urina. A poliúria, apesar de presente, pode não ser exacerbada devido à baixa taxa de filtração glomerular (TFG). Devido à inabilidade de regular o balanço de água, os pacientes com insuficiência renal podem apresentar sobrecarga ou depleção de fluidos muito facilmente.

Metabolismo de potássio

A hiperpotassemia é um aspecto de IRC avançada e apresenta risco à vida ([Fig. 19.1](#)). A habilidade de excretar potássio diminui conforme a TFG cai, mas a hiperpotassemia pode não ser o principal problema na IRC até que a TFG caia a níveis bem baixos. Então, a deterioração repentina da função renal pode deflagrar um rápido aumento na concentração de potássio sérico. Uma alta concentração de potássio sérico inesperada em um paciente deve sempre ser investigada com urgência.

Balanço ácido-base

Conforme a IRC se desenvolve, a habilidade dos rins de regenerar bicarbonato e excretar íons hidrogênio na urina torna-se alterada. A retenção de íons hidrogênio causa acidose metabólica.

Metabolismo de cálcio e fosfato

A habilidade das células renais de produzir 1,25-di-hidroxicolecalciferol cai conforme o dano tubular renal progride. A absorção de cálcio é reduzida e há tendência à hipocalcemia. A retenção de fosfato, junto com o baixo cálcio, induz aumento no hormônio da paratireoide (PTH), e este aumento pode apresentar efeitos adversos nos ossos se não for tratado (osteodistrofia renal; Fig. 19.2).

Síntese de eritropoietina

A anemia é frequentemente associada à doença renal crônica. A anemia normocrômica e normocítica ocorre devido à insuficiência primária na produção de eritropoietina. A biossíntese humana de eritropoietina pode ser utilizada para tratar a anemia da IRC.

Aspectos clínicos

Os aspectos clínicos estão ilustrados na Figura 19.3. A redução normal na formação de urina quando o paciente está em repouso e dormindo é perdida precocemente na insuficiência renal. Pacientes que não apresentam poliúria diurna podem, entretanto, apresentar noctúria como sintoma.

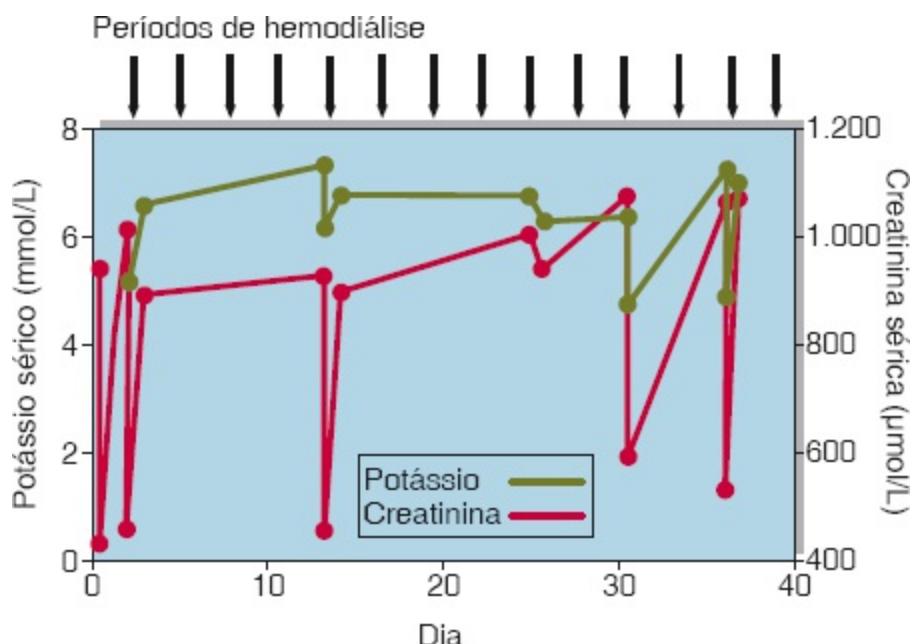


Fig 19.1 **Curso bioquímico de um paciente típico com insuficiência renal crônica.** Note que as análises bioquímicas não foram realizadas antes e após todos os períodos de diálise.

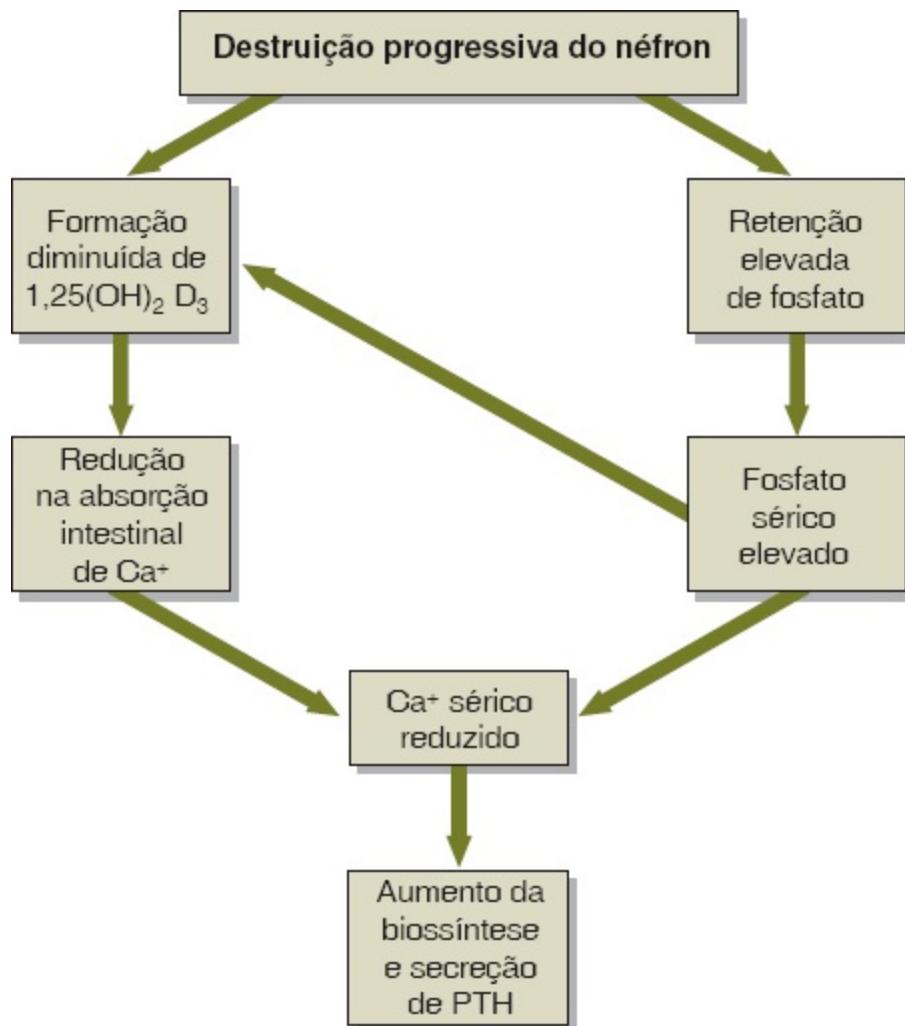


Fig 19.2 **Como a hipocalcemia e o hiperparatireoidismo secundário se desenvolvem na doença renal.**

Tratamento

Em alguns casos pode ser possível tratar a causa da IRC e, ao menos, atrasar a progressão da doença. Medidas conservadoras podem ser utilizadas para aliviar os sintomas antes que a diálise se torne necessária; essas medidas envolvem o uso do laboratório bioquímico. Considerações importantes são:

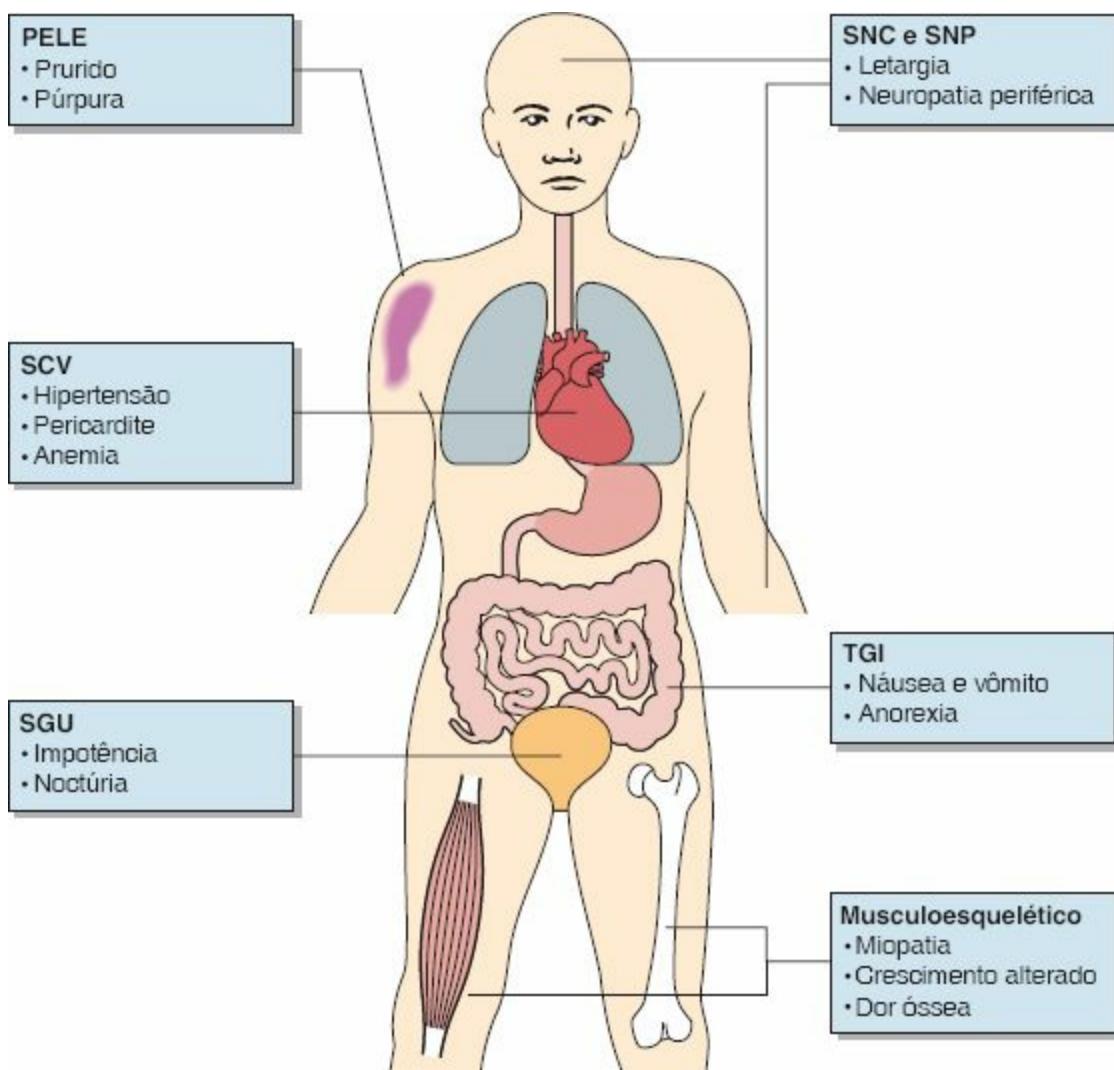


Fig 19.3 Consequências clínicas da IRC.

- O consumo de água e sódio deve repor exatamente as perdas. O uso de dieta de restrição de sódio e diuréticos pode ser necessário para evitar a sobrecarga de sódio.
- A hiperpotassemia pode ser controlada por resinas de troca iônica de uso oral (Resonium A).
- A hiperfosfatemias pode ser controlada utilizando-se sais de alumínio e magnésio por via oral, os quais atuam sequestrando o fosfato ingerido no intestino.
- A administração de metabólitos de vitamina D hidroxilada pode evitar o desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário. Há risco de hipercalcemia com esse tratamento.
- A dieta de restrição de proteínas para reduzir a formação de produtos do metabolismo do nitrogênio pode levar a uma melhora dos sintomas. Um balanço negativo de nitrogênio deve, entretanto, ser evitado.

A maioria dos pacientes com IRC necessitarão, eventualmente, de diálise, e

essas medidas conservadoras devem ser continuadas mesmo assim. Em contraste, após um transplante renal bem-sucedido a função renal normal é restabelecida.

Diálise

A hemodiálise e a diálise peritoneal sustentarão a vida quando outras medidas não forem mais efetivas em manter o balanço de fluidos, eletrólitos e ácido-base. A eficácia da diálise está na provisão de uma membrana semipermeável através da qual íons e pequenas moléculas, presentes no plasma em altas concentrações, podem se difundir para um fluido de lavagem de menor concentração. Na hemodiálise, uma membrana artificial é utilizada. Na diálise peritoneal, o fluido de diálise é colocado na cavidade peritoneal e as moléculas movem-se para fora dos vasos sanguíneos para a parede peritoneal. A diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) é uma maneira efetiva de remover resíduos metabólicos. O fluido de diálise é substituído a cada 6 horas.

Note que a hemodiálise e a diálise peritoneal podem aliviar muitos dos sintomas da insuficiência renal crônica e corrigir o balanço anormal de fluidos, eletrólitos e ácido-base. Esses tratamentos, entretanto, não revertem outras consequências metabólicas, endócrinas ou hematológicas da insuficiência renal crônica.

Transplante renal

Apesar de o transplante renal recuperar quase todas as funções renais, os pacientes necessitam de imunossupressão por um longo período. Por exemplo, a ciclosporina é nefrotóxica em altas concentrações e o monitoramento de creatinina e ciclosporina é necessário para o fino balanço entre a rejeição e o dano renal devido ao uso da droga.



Nota clínica

A hipertensão é tanto uma causa quanto uma consequência comum da doença renal. O bom controle da pressão sanguínea é uma parte essencial do tratamento e atrasa a progressão da insuficiência renal crônica.

Caso clínico 14

Uma mulher de 40 anos de idade com insuficiência renal crônica está sendo tratada por hemodiálise. Sua bioquímica sérica logo antes da diálise apresentou os seguintes resultados:

Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	Ureia	Creatinina
			mmol/L		$\mu\text{mol/L}$

129

5,7

100

17

25,5

1.430

- **Qual é o significado desses resultados?**

- **Quais outros testes bioquímicos devem ser realizados, e como esses resultados podem afetar o tratamento?**

Comentário na p. 165.

Insuficiência renal crônica

- A insuficiência renal crônica é a destruição progressiva e irreversível do tecido renal por doença que, se não for tratada por diálise ou transplante, resultará na morte do paciente.
- Pacientes com IRC podem não apresentar sintomas até que a TFG caia a valores muito baixos.
- As consequências da IRC incluem metabolismo alterado de água e sódio, hiperpotassemia, metabolismo anormal de cálcio e fosfato, além de anemia.

20 Ácido-base: conceitos e vocabulário

Concentração de H⁺

A concentração do íon hidrogênio [H⁺] no sangue é mantida dentro de limites estreitos no estado saudável. Os níveis normais ficam entre 35 e 45 nmol/L. Valores acima de 120 nmol/L ou abaixo de 20 nmol/L requerem tratamento urgente; se não forem tratados, tornam-se, geralmente, incompatíveis com a vida. A [H⁺] no sangue também pode ser expressa em unidades de pH. O pH é definido como o log negativo da concentração do íon hidrogênio ([Fig. 20.1](#)).

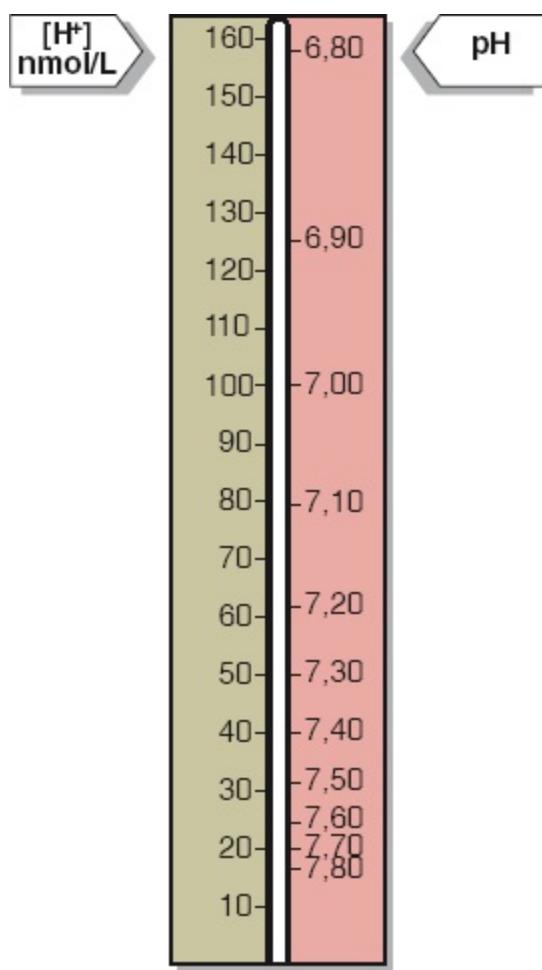


Fig 20.1 Relação logarítmica negativa entre [H⁺] e pH.

Produção de H⁺

Os íons hidrogênio são produzidos no corpo como resultado do metabolismo, particularmente da oxidação de aminoácidos que contêm enxofre, oriundos das

proteínas consumidas na dieta. O valor total de H⁺ produzido diariamente dessa maneira é de 60 mmol. Se tudo isso fosse diluído no fluido extracelular (\approx 14 L), a [H⁺] seria de 4 mmol/L, ou 100.000 vezes mais ácida do que o normal! Isso simplesmente não acontece, já que todo o H⁺ produzido é eficientemente excretado na urina. Todos que ingerem uma dieta rica em proteína animal produzem uma urina profundamente ácida.

O metabolismo também produz CO₂. Em solução, esse gás forma um ácido fraco. Grandes quantidades de CO₂ são produzidas pela atividade celular a cada dia com o potencial de afetar o balanço ácido-base, mas em circunstâncias normais todo esse CO₂ é excretado pelos pulmões, tendo sido transportado pelo sangue. Apenas quando a função respiratória está alterada ocorrem problemas.

Tamponamento

Um tampão é uma solução de ácido fraco e seu sal (ou uma base fraca e seu sal) capaz de ligar H⁺ e, consequentemente, resistir a mudanças de pH. O tamponamento não remove o H⁺ do corpo. Os tampões, na verdade, coletam o excesso de H⁺ produzido, da mesma maneira como uma esponja absorve água. O tamponamento é apenas uma solução de curto prazo para o problema de excesso de H⁺. Em última instância, o corpo precisa descartar o H⁺ pela excreção renal.

O corpo contém um número de tampões para suavizar mudanças repentinas na produção de H⁺. Proteínas podem atuar como tampões, a hemoglobina nos eritrócitos apresenta alta capacidade de ligação de H⁺. O tampão bicarbonato é o mais importante no fluido extracelular (FEC). Nesse sistema de tamponamento, o bicarbonato (HCO₃⁻) se combina com o H⁺ para formar o ácido carbônico (H₂CO₃). Esse sistema de tamponamento é único, pois o (H₂CO₃) pode se dissociar em água e dióxido de carbono.

Enquanto tampões simples rapidamente tornam-se ineficazes conforme a associação de H⁺ e do ânion do ácido fraco atinge um equilíbrio, o sistema de bicarbonato se mantém ativo porque o ácido carbônico é removido na forma de dióxido de carbono. O limite de eficácia do sistema de bicarbonato é a concentração inicial de bicarbonato. Apenas quando todo o bicarbonato é consumido o sistema perde a capacidade de tamponamento. O estado ácido-base dos pacientes é avaliado pela consideração do sistema de bicarbonato do plasma.

A associação do H⁺ com o bicarbonato ocorre rapidamente, mas a quebra do ácido carbônico a dióxido de carbono e água ocorre de maneira relativamente lenta. A reação é acelerada por uma enzima, a anidrase carbônica, que está particularmente presente onde a reação é mais requerida, nos eritrócitos e nos rins. O tamponamento pelo sistema do bicarbonato efetivamente remove o H⁺.

do FEC à custa do bicarbonato. O dióxido de carbono formado pode ser expelido pelos pulmões e a água pode se misturar com o estoque de água corporal. O fluido extracelular contém uma grande quantidade de bicarbonato, em torno de 24 mmol/L. Se o H⁺ começar a se acumular por qualquer motivo, a concentração de bicarbonato cairá conforme o sistema de tamponamento entra em ação.

Excreção de H⁺ pelos rins

Todo o H⁺ tamponado deverá eventualmente ser excretado pelo corpo via rins, regenerando o bicarbonato utilizado no processo de tamponamento e mantendo a concentração de bicarbonato plasmático dentro dos seus limites normais ([Fig. 20.2](#)). A secreção de H⁺ pelas células tubulares serve inicialmente para recuperar o bicarbonato do filtrado glomerular para que não seja perdido. Quando todo o bicarbonato tiver sido recuperado, qualquer déficit devido ao processo de tamponamento é regenerado. Os mecanismos de *recuperação* e *regeneração* do bicarbonato são muito similares e, às vezes, podem ser confundidos ([Fig. 20.2](#)). O H⁺ excretado deve ser tamponado na urina ou a [H⁺] subiria a níveis muito altos. O fosfato atua como um tampão, enquanto a amônia atua como outro tampão ([Fig. 20.3](#)).

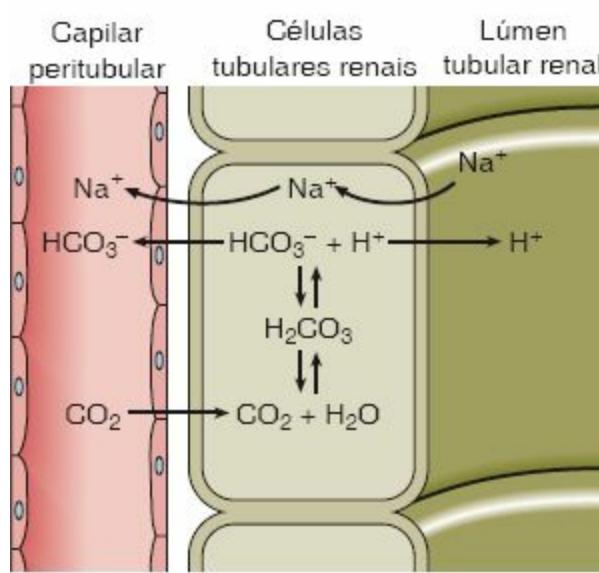
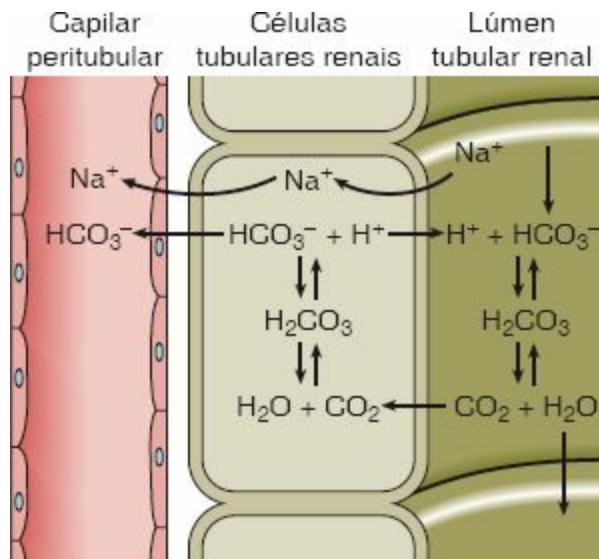


Fig 20.2 **Recuperação e regeneração do bicarbonato pela excreção de H^+ na célula tubular renal.** Notar que o H^+ é ativamente secretado para a urina, enquanto o CO_2 se difunde ao longo do gradiente de concentração.

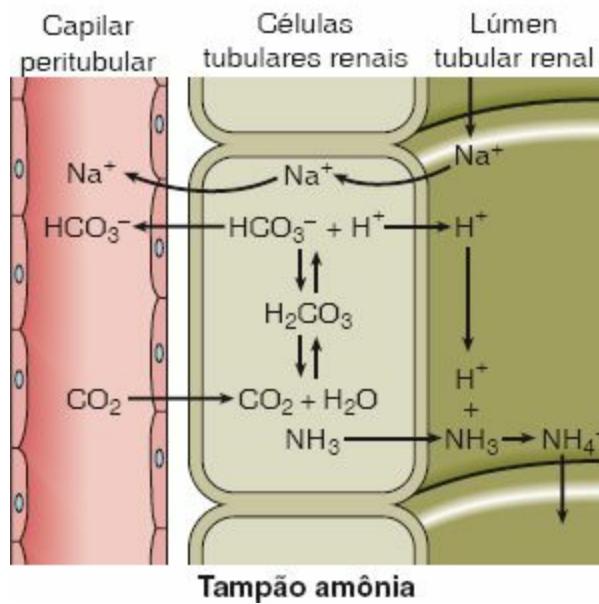
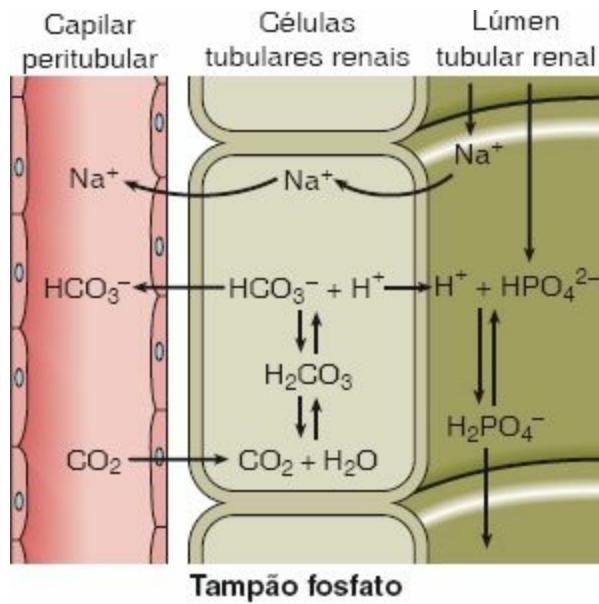


Fig 20.3 Tampionamento de íons hidrogênio na urina.

Avaliando o estado

O balanço normal de ácido-base envolve o sistema de tamponamento do bicarbonato. Em termos químicos, o sistema de tamponamento do bicarbonato pode ser considerado do mesmo modo que qualquer outra dissociação química.



Pela lei de ação das massas:

$$[\text{H}^+] = \frac{K[\text{H}_2\text{CO}_3]}{[\text{HCO}_3^-]}$$

onde K é a primeira constante de dissociação do ácido carbônico.

Mas o componente ácido carbônico (H_2CO_3) é proporcional ao dióxido de carbono dissolvido, que, por sua vez, é proporcional à pressão parcial de CO_2 . A $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ pode, então, ser reposta na equação da ação das massas por PCO_2 . Neste ponto, pode-se compreender o papel do sistema de tamponamento do bicarbonato na avaliação clínica de desordens de ácido-base referenciando-se à relação:

$$[\text{H}^+] \text{ é proporcional a } \frac{\text{PCO}_2}{[\text{HCO}_3^-]}$$

o que mostra que a concentração de H^+ no sangue varia de acordo com a mudança na concentração de bicarbonato e PCO_2 . Se todo o resto permanecer constante:

Adicionar H^+ , remover bicarbonato ou aumentar a PCO_2 terá o mesmo efeito; ou seja, aumento na $[\text{H}^+]$.

Remover H^+ , adicionar bicarbonato ou baixar a PCO_2 causará a queda da $[\text{H}^+]$. A $[\text{H}^+]$ sanguínea é controlada pelo nosso padrão normal de respiração e funcionamento de nossos rins.

A $[\text{H}^+]$ é de 40 nmol/L e a $[\text{HCO}_3^-]$ é de 25 mmol/L, ou seja, 25.000.000 nmol/L. Logo, mudanças em suas concentrações respectivas não são linearmente comparáveis de maneira direta.

O estado de ácido-base do paciente e a magnitude da alteração podem ser obtidos pela mensuração dos componentes do sistema de tamponamento do bicarbonato.

Desordens ácido-base

Desordens “metabólicas” ácido-base são aquelas que causam mudanças diretas na concentração de bicarbonato. Os exemplos incluem o diabetes melito, em que o metabolismo intermediário alterado na ausência de insulina causa o acúmulo de H^+ da ionização dos ácidos acetoadéntico e β -hidroxibutírico, ou perda de bicarbonato do fluido extracelular, por exemplo, por uma fistula duodenal.

Desordens “respiratórias” ácido-base afetam diretamente a PCO_2 . A função respiratória alterada causa o acúmulo de CO_2 no sangue, enquanto, menos comumente, a hiperventilação causa decréscimo na PCO_2 .

Compensação

As relações simples entre o sistema de tamponamento do bicarbonato são complicadas pelos mecanismos fisiológicos que se desenvolveram para retornar

uma $[H^+]$ desordenada ao normal. Quando a função pulmonar está comprometida, o corpo tenta aumentar a excreção de H^+ via rota renal. Isso é conhecido como *compensação renal* para a desordem respiratória primária. A compensação renal tem efeito lento.

Quando há desordens metabólicas, alguma compensação é possível pelos pulmões. Isso é conhecido como *compensação respiratória* para desordem metabólica primária. A compensação respiratória tem efeito rápido.

Se a compensação for completa, a $[H^+]$ retornará aos limites de referência, apesar de a PCO_2 e a $[HCO_3^-]$ permanecerem grosseiramente anormais. A desordem ácido-base é dita “completamente compensada”. A compensação é frequentemente parcial, neste caso a $[H^+]$ não retornou aos limites de referência. A verdadeira $[H^+]$ sanguínea a qualquer momento em uma desordem ácido-base é uma consequência da gravidade do distúrbio primário e da quantidade de compensação que ocorreu. É importante lembrar que a sobrecompensação não pode ocorrer.

Terminologia

Acidose e alcalose são termos clínicos que definem um distúrbio primário ácido-base. Eles podem ser utilizados até mesmo quando a $[H^+]$ está dentro do limite normal, ou seja, quando as desordens estão completamente compensadas. As definições são:

- *Acidose metabólica*. A desordem primária é a redução na concentração de bicarbonato.
- *Alcalose metabólica*. A desordem primária é um aumento no bicarbonato.
- *Acidose respiratória*. A desordem primária é um aumento na PCO_2 .
- *Alcalose respiratória*. A desordem primária é a redução na PCO_2 .

“Acidemia” ou “alcalinemia” referem-se simplesmente à $[H^+]$ sanguínea mais alta ou mais baixa do que o normal; esses termos não são frequentemente utilizados.

Ácido-base: conceitos e vocabulário

- A avaliação do estado ácido-base é feita pela mensuração da $[H^+]$, $[HCO_3^-]$ e PCO_2 , os componentes do sistema de tamponamento do bicarbonato no plasma.
- Adição de H^+ , remoção de bicarbonato ou aumento da PCO_2 terão todos o mesmo efeito, aumento na $[H^+]$.
- Remoção de H^+ , adição de bicarbonato ou redução da PCO_2 causarão a queda da $[H^+]$.
- Problemas primários com a produção ou excreção de H^+ refletem-se na $[HCO_3^-]$ e constituem as chamadas desordens “metabólicas” ácido-base.

Problemas primários com a excreção de CO₂ refletem-se na PCO₂; estas são chamadas desordens

- “respiratórias” ácido-base.
- O corpo apresenta mecanismos fisiológicos que tentam restaurar a [H⁺] ao normal. Esses processos são chamados de “compensação”.
- A [H⁺] observada em qualquer desordem ácido-base reflete o balanço entre o distúrbio primário e a quantidade de compensação.

21 Desordens metabólicas ácido-base

As desordens metabólicas ácido-base são causadas pelo aumento da produção de H^+ ou ativação de mecanismos compensatórios que resultam na perda ou ganho de HCO_3^- . A perda direta de HCO_3^- também causará alterações metabólicas ácido-base. Desordens metabólicas ácido-base primárias são reconhecidas pela avaliação da concentração de bicarbonato (Fig. 21.1). A compensação respiratória inicia-se rapidamente, logo, pacientes com desordens ácido-base apresentarão geralmente mudanças na PCO_2 sanguínea devido a hiperventilação ou hipoventilação (Fig. 21.2).

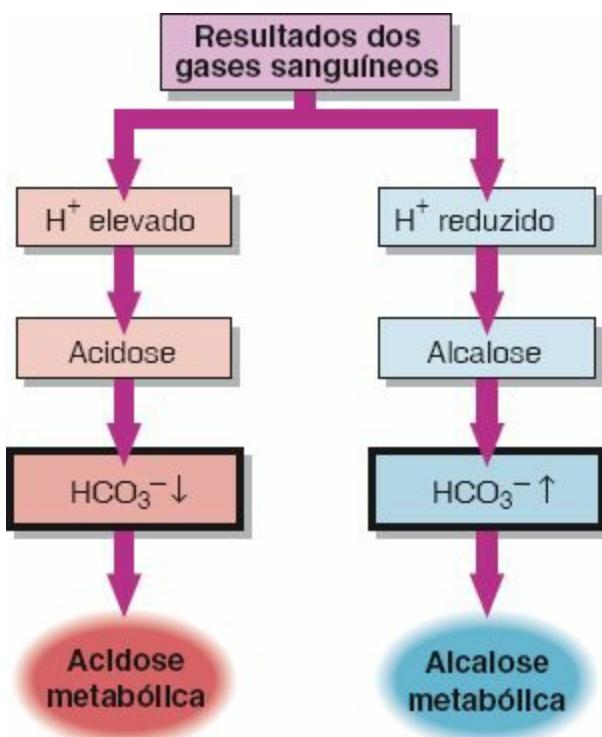


Fig 21.1 Reconhecendo as desordens metabólicas ácido-base primárias avaliando a concentração de HCO_3^- .

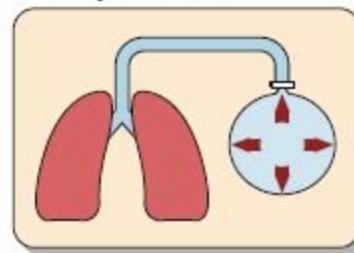
Acidose metabólica

$$[\text{H}^+] \uparrow \propto \frac{\text{PCO}_2}{[\text{HCO}_3^-]} \rightarrow [\text{H}^+] \uparrow \propto \frac{\text{PCO}_2 \downarrow}{[\text{HCO}_3^-]}$$

A acidose se desenvolve

A compensação respiratória ocorre rapidamente

Ventilação elevada



Alcalose metabólica

$$[\text{H}^+] \downarrow \propto \frac{\text{PCO}_2}{[\text{HCO}_3^-]} \rightarrow [\text{H}^+] \downarrow \propto \frac{\text{PCO}_2 \uparrow}{[\text{HCO}_3^-]}$$

A alcalose se desenvolve

A compensação respiratória ocorre rapidamente

Ventilação reduzida

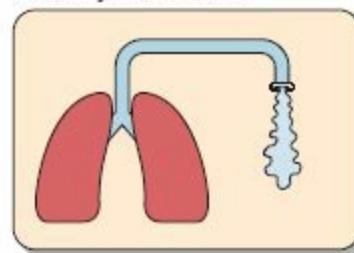


Fig 21.2 Compensação em desordens metabólicas primárias.

Acidose metabólica

Na acidose metabólica, o problema primário é a redução da concentração de bicarbonato no fluido extracelular. As principais causas da acidose metabólica são mostradas na [Figura 21.3](#). Elas são:

- produção elevada de íons hidrogênio
- ingestão de íons hidrogênio ou de drogas que são metabolizadas a ácidos
- excreção alterada de íons hidrogênio pelos rins
- perda de bicarbonato pelo trato gastrointestinal ou pela urina.

O intervalo aniônico

A causa da acidose metabólica quase sempre será aparente pelo histórico clínico do paciente, mas, ocasionalmente, o conhecimento do intervalo aniônico poderá ser útil. O intervalo pode ser avaliado pela observação dos resultados de eletrólitos e pelo cálculo da diferença entre a soma dos dois principais cátions, sódio e potássio, e a soma dos dois principais ânions, cloreto e bicarbonato. Naturalmente, não há intervalo real, uma vez que as proteínas plasmáticas são negativamente carregadas na $[\text{H}^+]$ normal. Essas cadeias de aminoácidos negativamente carregados nas proteínas compreendem grande parte da

discrepância aparente quando os eletrólitos são comparados. O intervalo aniónico é, então, uma ferramenta bioquímica que é, às vezes, útil na avaliação de problemas ácido-base. Este fenômeno não é uma realidade fisiológica.

Na prática, como a concentração de potássio é tão baixa e variará tão pouco, ela é geralmente excluída durante o cálculo do intervalo aniónico. Logo:

$$\text{Intervalo aniónico} = [\text{Na}^+] - [(\text{Cl}^-) + (\text{HCO}_3^-)]$$

Em uma pessoa saudável, o intervalo aniónico apresenta valor entre 6 e 18 mmol/L. Quando a concentração de bicarbonato sobe ou cai, outros íons devem tomar o seu lugar para manter a neutralidade eletroquímica. Se o cloreto substitui o bicarbonato, o intervalo aniónico não muda. Entretanto, o valor do intervalo aniónico aumentará em condições metabólicas nas quais ácidos, como o sulfúrico, láctico ou acetoacético, são produzidos, ou quando o salicilato está presente.

Causas da acidose metabólica

A acidose metabólica com elevado intervalo aniónico ocorre em:

- *Doença renal.* Íons hidrogênio são retidos junto com ânions como sulfato e fosfato.
- *Cetoacidose diabética.* O metabolismo alterado de ácidos graxos, como consequência da falta de insulina, causa produção endógena de ácidos acetoacético e β -hidroxibutírico.
- *Acidose láctica.* Resulta de um número de causas, particularmente, anóxia tecidual. Em estados hipóxicos agudos, como insuficiência respiratória ou parada cardíaca, a acidose láctica se desenvolve em minutos e gera risco de vida. A acidose láctica também pode ser causada por doença hepática. A presença de acidose láctica pode ser confirmada, se necessário, pela avaliação da concentração de lactato plasmático.
- *Certos casos de superdosagem ou envenenamento.* O mecanismo comum a todos esses casos é a produção de metabólitos ácidos. Exemplos incluem superdosagem de salicilato, em que ocorre acúmulo de lactato, envenenamento por metanol, quando há acúmulo de formato, e envenenamento por etilenoglicol, em que oxalato é formado.

A acidose metabólica com um intervalo aniónico normal é, às vezes, chamado de “acidose hiperclorêmica” porque uma concentração reduzida de HCO_3^- é balanceada pela concentração elevada de Cl^- . Ela é vista em:

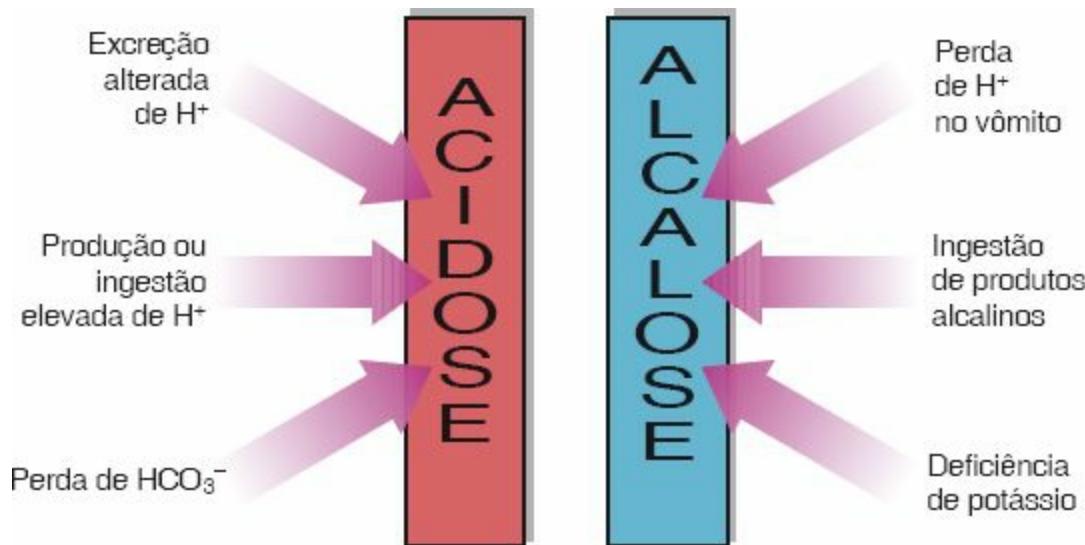


Fig 21.3 Razões para acidose e alcalose metabólicas.

- *Diarreia crônica ou fistula intestinal.* Fluidos contendo bicarbonato são perdidos do corpo.
- *Acidose renal tubular.* Células tubulares renais são incapazes de excretar íons hidrogênio eficientemente e o bicarbonato é perdido na urina.

Efeitos clínicos da acidose

A resposta compensatória à acidose metabólica é a hiperventilação, uma vez que a $[H^+]$ elevada atua como um forte estimulante do centro respiratório. O padrão respiratório profundo, rápido e ofegante é conhecido como respiração de Kussmaul. A hiperventilação é a resposta fisiológica apropriada à acidose e ocorre rapidamente.

Um aumento na $[H^+]$ causa irritabilidade neuromuscular elevada. Há perigo de arritmias progredindo à parada cardíaca, e isso ocorre mais provavelmente pela presença de hiperpotassemia que acompanha a acidose (pp. 22-23). A diminuição da consciência pode progredir até coma e morte.

Alcalose metabólica

As causas da alcalose metabólica são mostradas na [Figura 21.3](#). Essa condição pode ocorrer devido a:

- *Perda do íon hidrogênio no fluido gástrico durante vômito.* Este fenômeno é especialmente visto quando há estenose pilórica evitando a perda paralela de secreções ricas em bicarbonato do duodeno.
- *Ingestão de um produto alcalino absorvível como bicarbonato de sódio.* Grandes doses são necessárias para causar alcalose metabólica, a não ser que haja disfunção renal.

Deficiência de potássio. Na depleção grave de potássio, uma frequente consequência da terapia diurética, íons hidrogênio são retidos dentro das células para repor os íons potássio em falta. No túbulo renal, mais íons hidrogênio são trocados pelo sódio reabsorvido do que potássio. Logo, apesar de haver alcalose, o paciente produz urina ácida. Isso é frequentemente referido como urina ácida “paradoxal”, uma vez que em outras causas de alcalose metabólica a $[H^+]$ urinária usualmente cai.

Efeitos clínicos da alcalose

Os efeitos clínicos da alcalose incluem hipoventilação, confusão e, eventualmente, coma. Cãibras musculares, tetania e parestesia podem ser uma consequência da redução na concentração de cálcio livre plasmático, uma consequência da alcalose.



Nota clínica

Um paciente que teve sucção nasogástrica prolongada seguida de cirurgia perderá fluido gástrico em grandes quantidades e poderá desenvolver alcalose metabólica.

Caso clínico 15

Um homem de 28 anos de idade foi admitido no hospital com histórico de vômito intenso há uma semana. Ele confessou ter se automedicado para dispepsia crônica. Ele estava clínica e gravemente desidratado e apresentava respiração curta. Os resultados bioquímicos iniciais foram:

Gases sanguíneos arteriais:

H^+ <i>nmol/L</i>	PCO_2 <i>kPa</i>	HCO_3^- <i>mmol/L</i>	PO_2 <i>kPa</i>
28	7,2	43	15

Serum:

Na^+ _____	K^+ _____	Cl^- <i>mmol/L</i>	HCO_3^- _____	Uréia _____	<i>Creatinina</i> <i>$\mu mol/L$</i>
146	2,8	83	41	31	126

Uma amostra randômica de urina foi obtida e apresentou os seguintes resultados bioquímicos: osmolalidade 630 mmol/kg, $Na^+ < 20$ mmol/L, $K^+ 35$ mmol/L, pH 5.

- **Qual é a desordem ácido-base e como ela surgiu?**
- **Como os resultados da urina ajudam no diagnóstico?**
Comentário na p. 165.

Desordens metabólicas ácido-base

- Na acidose metabólica, a $[H^+]$ sanguínea pode ser alta ou normal, mas a $[HCO_3^-]$ é sempre baixa. Em condições de compensação, a PCO_2 está reduzida.
- As causas mais comuns de acidose metabólica são doença renal, cetoacidose diabética e acidose láctica.
- A consideração do intervalo aniónico pode, às vezes, ser útil no estabelecimento da causa da acidose metabólica.
- Na alcalose metabólica, a $[H^+]$ está reduzida e a $[HCO_3^-]$ está sempre elevada. Compensação respiratória resulta em PCO_2 elevada.
- As causas mais comuns de alcalose são a terapia diurética e o vômito prolongado.

22 Desordens ácido-base respiratórias e mistas

Em desordens primariamente respiratórias e ácido-básicas, o distúrbio é causado por mudanças na PCO₂ arterial sanguínea (Fig. 22.1). Desordens respiratórias estão relacionadas a mudanças tanto na quantidade de ar em movimentação para dentro e para fora dos pulmões (ventilação) quanto na habilidade dos gases de se difundir através da membrana alveolar (troca gasosa). Em ambos os casos há mudanças na PCO₂ e na concentração de ácido carbônico, tanto elevações quanto reduções.

Pode parecer confuso que o ácido carbônico possa causar acidose, uma vez que, para cada hidrogênio produzido, uma molécula de bicarbonato também é criada. Entretanto, o efeito da adição de um íon hidrogênio sobre a concentração de 40 nmol/L é muito maior do que o efeito da adição de uma molécula de bicarbonato sobre a concentração de 26 mmol/L.

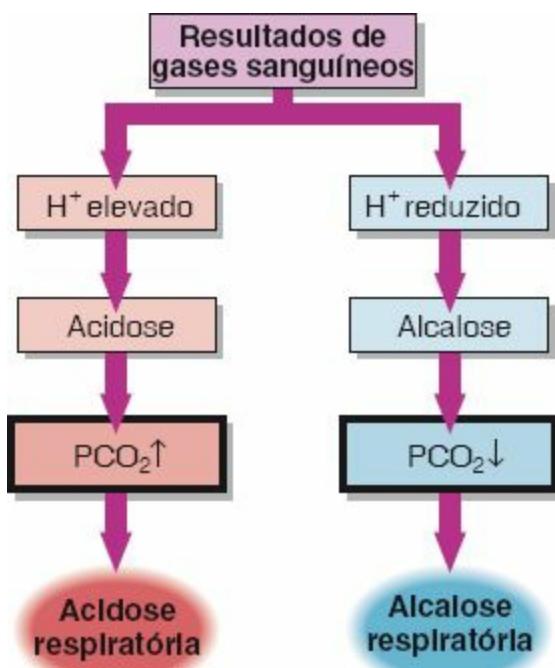


Fig 22.1 Desordens respiratórias primárias reconhecidas pela PCO₂.

$$[\text{H}^+] = \frac{K \text{PCO}_2}{[\text{HCO}_3^-]} \quad \text{PCO}_2 = \text{kPa} \quad [\text{HCO}_3^-] = \text{mmol/L}$$

$$[\text{H}^+] = \text{nmol/L} \quad K = 178$$

Controle normal

$$[\text{H}^+] = 178 \times \frac{\text{PCO}_2 (5,3)}{[\text{HCO}_3^-](25)} = 38 \text{ nmol/L}$$

Paciente com hipoventilação: PCO₂ sobe em 2 kPa

$$[\text{H}^+] = 178 \times \frac{\text{PCO}_2 (7,3)}{[\text{HCO}_3^-](25)} = 52 \text{ nmol/L}$$

Fig 22.2 Por que PCO₂ elevada causa acidose.

Acidose respiratória

A acidose respiratória pode ser aguda ou crônica. Condições agudas ocorrem em minutos ou horas e não são compensadas. A compensação renal não tem tempo de se desenvolver, pois os mecanismos que ajustam a reabsorção de bicarbonato tornam-se efetivos em 48 a 72 horas. O problema primário na acidose respiratória aguda é a hipoventilação alveolar. Se o fluxo de ar estiver completa ou parcialmente reduzido, a PCO₂ do sangue aumentará imediatamente e a [H⁺] se elevará rapidamente (Fig. 22.2). Uma baixa PO₂ e uma alta PCO₂ resultantes causam coma. Se essa condição não for tratada imediatamente, resultará em morte. Exemplos de acidose respiratória aguda e, logo, descompensada, são:

- asfixia
- broncopneumonia
- exacerbação aguda de asma/DPOC

A acidose respiratória crônica geralmente é uma derivação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e é geralmente uma condição de longa duração, acompanhada de compensação renal máxima. Na acidose respiratória crônica o problema primário é, em geral, ventilação alveolar alterada, mas a compensação renal contribui fortemente com o cenário ácido-base. A compensação pode ser parcial ou completa. Os rins aumentam a excreção de íon

hidrogênio e os níveis de bicarbonato no fluido extracelular (FEC) sobem. A $[H^+]$ sanguínea tende a retornar ao normal ([Fig. 22.3](#)).

Os rins levam algum tempo para responder à alta PCO_2 e à alta $[H^+]$, logo, a compensação só atingirá o máximo alguns dias após o início dessa condição clínica. Em muitos pacientes com condições respiratórias crônicas, a extensa compensação renal manterá a $[H^+]$ sanguínea próxima ao normal, apesar da ventilação brutalmente alterada. Na bronquite crônica estabilizada, a $[H^+]$ pode estar dentro do intervalo de referência apesar da alta PCO_2 . Isso é alcançado apenas pela manutenção da concentração plasmática de bicarbonato no dobro do normal. A PO_2 está geralmente reduzida e se reduz ainda mais conforme o dano pulmonar aumenta com o tempo (pp. 46-47). Exemplos de desordens respiratórias crônicas são:

- bronquite crônica
- enfisema

As causas da acidose respiratória estão resumidas na [Figura 22.4](#).

Alcalose respiratória

A alcalose respiratória é bem menos comum do que a acidose, mas pode ocorrer quando a respiração é estimulada ou quando não está mais sujeita a controle negativo ([Fig. 22.4](#)). Geralmente essas condições são agudas e não há compensação renal. O tratamento é a inibição ou remoção da causa da hiperventilação, assim, o balanço ácido-base deveria retornar ao normal. Exemplos são:

- respiração acelerada histérica
- ventilação mecânica excessiva em uma unidade de tratamento intensivo
- pressão intracranial elevada ou hipóxia, ambas podem estimular o centro respiratório.

Desordens ácido-base mistas

Não é incomum um paciente possuir mais de uma desordem ácido-base. Um paciente pode apresentar ambas as acidoses, metabólica e respiratória, como um paciente com bronquite crônica que desenvolve problemas renais. No paciente com $[H^+]$ elevada, a PCO_2 se elevará e a concentração de bicarbonato será baixa; ambos os sintomas são esperados nas acidoses respiratória e metabólica primárias.

Acidose respiratória

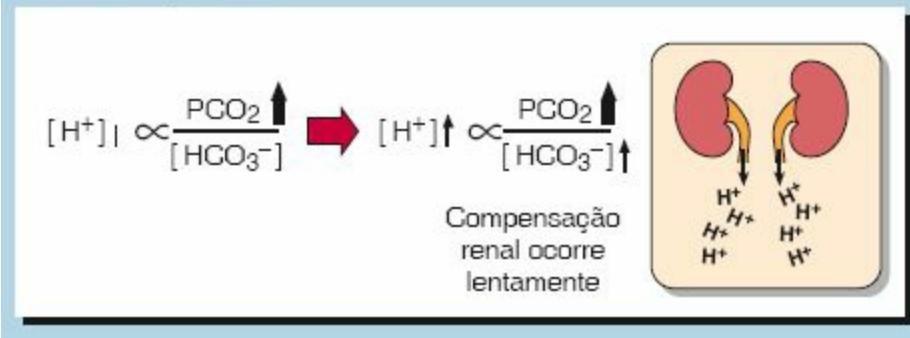


Fig 22.3 Compensação renal na acidose respiratória primária.

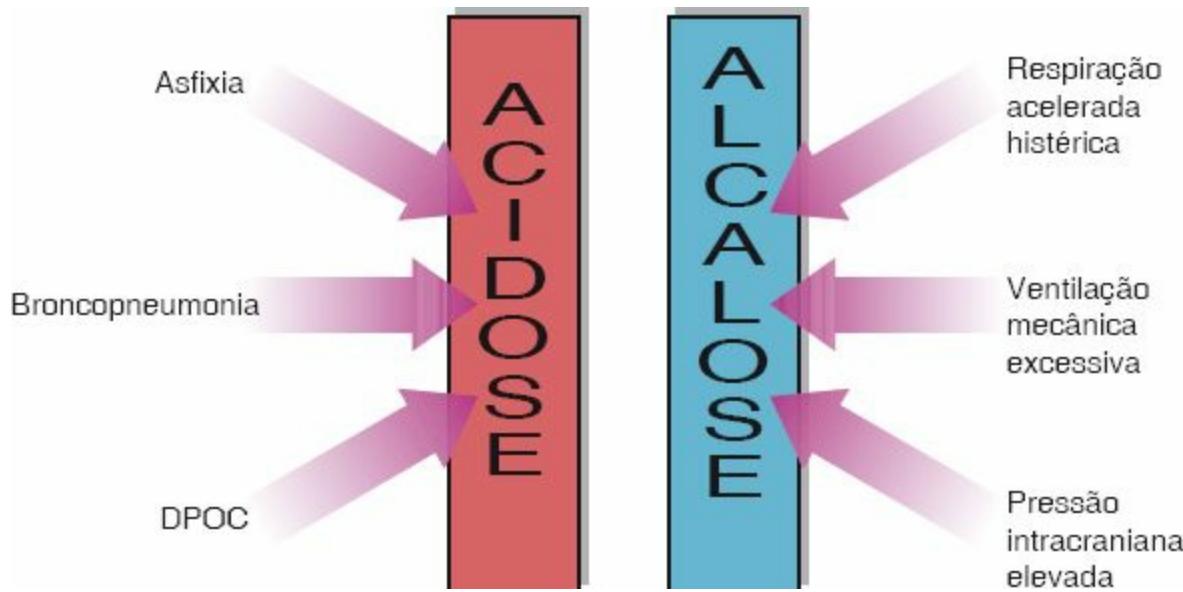


Fig 22.4 Causas da acidose e da alcalose respiratórias.

Quando duas condições ácido-base são antagonistas na sua maneira de afetar a $[H^+]$, uma das condições pode mimetizar a resposta compensatória. Um paciente pode apresentar acidose metabólica e alcalose respiratória coexistente. A desordem respiratória pode parecer, à primeira vista, uma simples resposta compensatória.

Outros exemplos de desordens ácido-base mistas comumente encontradas são:

- um paciente com doença pulmonar obstrutiva crônica causando acidose respiratória, com depleção de potássio induzida por tiazida e consequente alcalose metabólica
- hiperventilação causando alcalose respiratória, com succção nasogástrica prolongada que causa alcalose metabólica
- envenenamento por salicilato no qual ocorre alcalose respiratória devido à estimulação do centro respiratório em conjunto com acidose metabólica devido aos efeitos da droga no metabolismo.

Deve-se tomar cuidado com a alcalose respiratória na interpretação de resultados de exames dos gases sanguíneos nesses pacientes. O *conhecimento do cenário clínico* é essencial. Teoricamente, os limites das respostas compensatórias nas desordens primárias ácido-base simples são conhecidos (Fig. 22.5). Quando a compensação aparentemente fica fora dos limites esperados, é provável que haja uma segunda desordem ácido-base.

A interpretação dos exames de gases sanguíneos é mais profundamente discutida nas pp. 48-49.

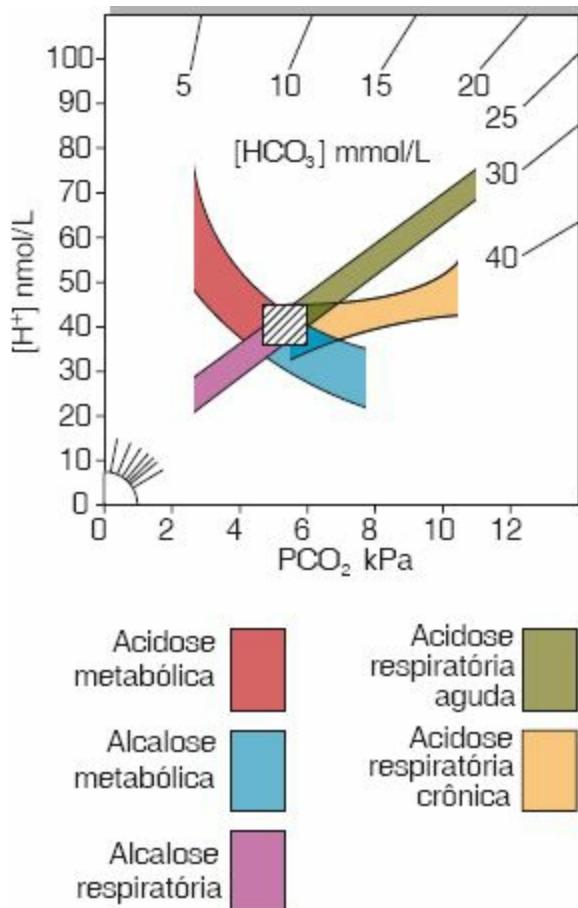


Fig 22.5 **Intervalos de confiança de 95% para gases sanguíneos arteriais em desordens ácido-base primárias.** A $[\text{H}^+]$ é plotada contra PCO_2 com linhas de igual $[\text{HCO}_3^-]$ irradiando-se da origem. As caixas hachuradas marcam os valores normais. Gráficos como este podem ser usados para acompanhar o progresso de um paciente sob tratamento para correção de uma desordem ácido-base.



Nota clínica

O histórico clínico do paciente é o fator mais importante na interpretação dos resultados de exames ácido-base para determinação da natureza da desordem, ou a decisão sobre a presença de mais de uma desordem. Medidas bioquímicas são o único meio de quantificar a gravidade da desordem e o grau de compensação.

Caso clínico 16

Uma mulher de 26 anos de idade foi admitida no hospital com trauma no tórax. Na admissão, seus gases sanguíneos arteriais se apresentavam:

H^+	HCO_3^-	PCO_2	PO_2
$nmol/L$	$mmol/L$	kPa	kPa
63	29	10,1	6,4

• O que esses resultados indicam?

Comentário na p. 165.

Desordens respiratória e ácido-base mistas

- Na acidose respiratória a $[H^+]$ sanguínea é geralmente alta, mas pode estar dentro do intervalo de referência. A PCO_2 está sempre elevada. Em condições de compensação, a $[HCO_3^-]$ também está elevada.
- A acidose respiratória aguda é uma emergência médica e precisa ser tratada por meio da remoção da fonte do problema respiratório.
- Diferentemente do que ocorre na compensação respiratória em desordens metabólicas, os mecanismos de compensação renal são muito mais lentos.
- Nas desordens respiratórias crônicas a $[H^+]$ frequentemente se estabiliza em um novo estado estável, dentro do intervalo de referência, no qual a compensação é máxima.
- A alcalose respiratória é incomum e pode ser resultado de ventilação mecânica excessiva ou respiração acelerada histérica.
- A interpretação das desordens ácido-base mistas pode ser confusa se uma das desordens mimetizar o mecanismo de compensação esperado. O conhecimento do cenário clínico é importante se a interpretação correta tiver de ser baseada apenas nos exames.

23 Transporte de oxigênio

Transporte normal de oxigênio

O conteúdo total de oxigênio sanguíneo é a soma do oxigênio dissolvido e daquele ligado à hemoglobina. Apenas uma pequena fração (2%) do oxigênio total está em solução, e este oxigênio dissolvido é diretamente proporcional à PO_2 arterial. A PO_2 arterial também é um fator importante capaz de afetar a quantidade de oxigênio ligada à hemoglobina na forma de oxi-hemoglobina. Essa relação é mostrada na curva de dissociação oxigênio-hemoglobina ([Fig. 23.1](#)).

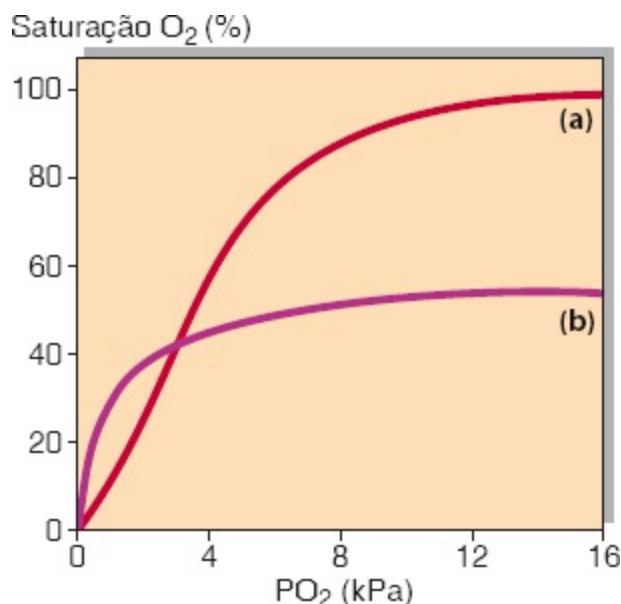


Fig 23.1 **Curvas de dissociação – relação entre a PO_2 e ligação do oxigênio à hemoglobina.** (a) Curva normal de dissociação de oxigênio e hemoglobina. (b) Efeito de 50% de CO.

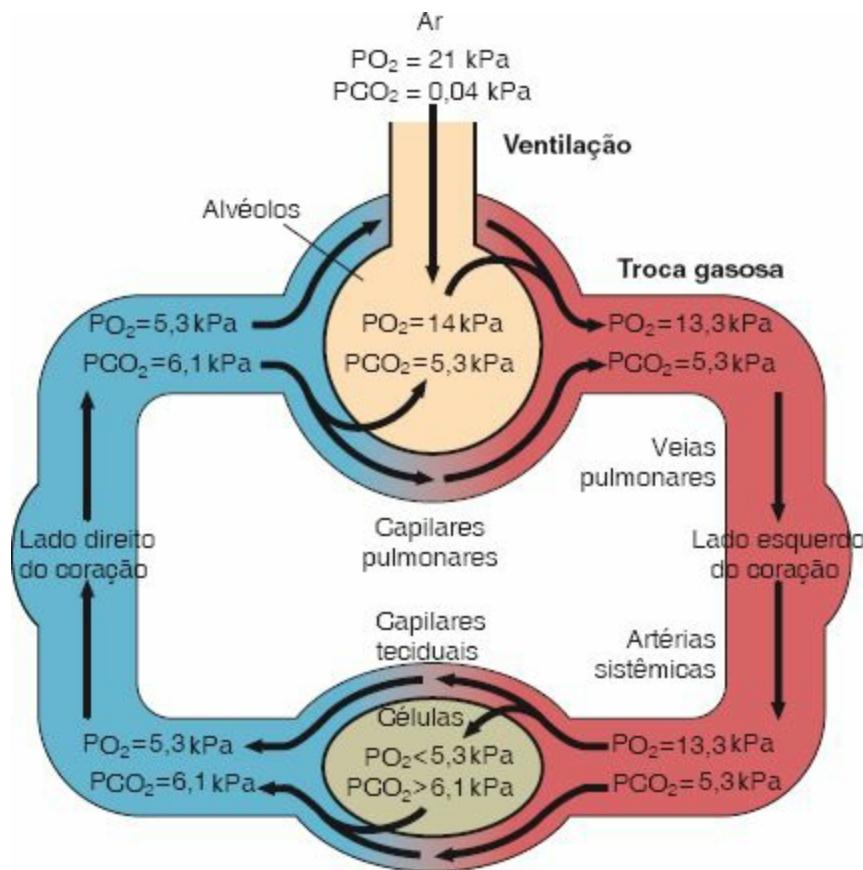


Fig 23.2 As pressões normais dos gases são mantidas pela ventilação e pela troca gasosa.

A mensuração da *saturação de oxigênio* no sangue, a porcentagem de hemoglobina total na forma de oxi-hemoglobina, pode ser utilizada para avaliar a capacidade do sangue de carregar oxigênio aos tecidos. Isso depende claramente das quantidades relativas de oxigênio e hemoglobina, assim como de sua capacidade de se ligar. O transporte de oxigênio aos tecidos também depende do fluxo sanguíneo, que, por sua vez, é influenciado por outros fatores (Tabela 23.1).

Tabela 23.1 Fatores que afetam o transporte de oxigênio aos tecidos

Conteúdo de oxigênio sanguíneo

PO₂

Concentração da hemoglobina

Função da hemoglobina

Fluxo sanguíneo

Função cardíaca

Perfusão periférica

Tabela 23.2 Estímulos químicos da ventilação

- Dióxido de carbono; uma PCO₂ elevada é o estímulo mais importante
- [H⁺]: um aumento na concentração de íons hidrogênio estimula a ventilação; na doença respiratória, a [H⁺] e a PCO₂ sobem juntas
- Oxigênio: uma PO₂ reduzida aumenta a ventilação, mas é de menor importância, a não ser que a PO₂ caia abaixo de 8 kPa

Quando a PO_2 arterial está alta (acima de 10 kPa), a hemoglobina no sangue está quase totalmente saturada de oxigênio e medidas de saturação de oxigênio não são normalmente necessárias. De fato, medidas de saturação de oxigênio não são amplamente disponíveis fora de unidades de tratamento intensivo. Em pacientes expostos a monóxido de carbono seguido de inalação de fumaça, a PO_2 pode dar uma falsa indicação da quantidade de oxigênio que está sendo transportada no sangue porque o monóxido de carbono se liga à hemoglobina com maior afinidade do que o oxigênio (Fig. 23.1).

Quando necessidades metabólicas excedem o estoque de oxigênio, as células ativam a glicólise anaeróbica para produzir ATP e produzem ácido láctico. A mensuração da concentração de lactato sérico pode mostrar evidências adicionais sobre a oxigenação adequada dos tecidos.

Na prática, a perfusão dos tecidos é mais importante do que o conteúdo de oxigênio no sangue para garantir que o metabolismo aeróbico prossiga.

Insuficiência respiratória

A Figura 23.2 mostra como as pressões parciais de oxigênio e dióxido de carbono mudam conforme o sangue flui para os tecidos e retorna aos pulmões. O processo mecânico de movimentação do ar para dentro e para fora do trato respiratório é chamado ventilação. O dióxido de carbono se difunde pelas membranas alveolares muito mais eficientemente do que o oxigênio, apesar de haver apenas um pequeno gradiente de pressão. A PCO_2 sanguínea arterial é idêntica à PCO_2 dentro dos alvéolos, a PCO_2 é, então, uma medida da ventilação alveolar. Se a ventilação estiver alterada, a PO_2 alveolar cairá e a PCO_2 alveolar subirá. O sangue arterial reflete essas mudanças. Os principais estímulos químicos da ventilação são mostrados na Tabela 23.2.

É possível calcular o gradiente da PO_2 alveo-lar-arterial para determinar a extensão da troca gasosa debilitada (Fig. 23.3), mas, na prática, raramente é necessário fazer isso.

A PO_2 arterial abaixo de 8,0 kPa em um paciente em repouso que esteja respirando ar ambiente é conhecida como “insuficiência respiratória”. Classicamente, a hipóxia com retenção de dióxido de carbono é chamada de insuficiência respiratória tipo 2. A hipóxia sem retenção de dióxido de carbono é chamada de insuficiência respiratória tipo 1. Dois processos contribuem para o padrão de gás sanguíneo em pacientes com hipoxia no quais a PCO_2 não está elevada (insuficiência respiratória tipo 1). Eles são:

- difusão alterada

■ desequilíbrio de ventilação/perfusão

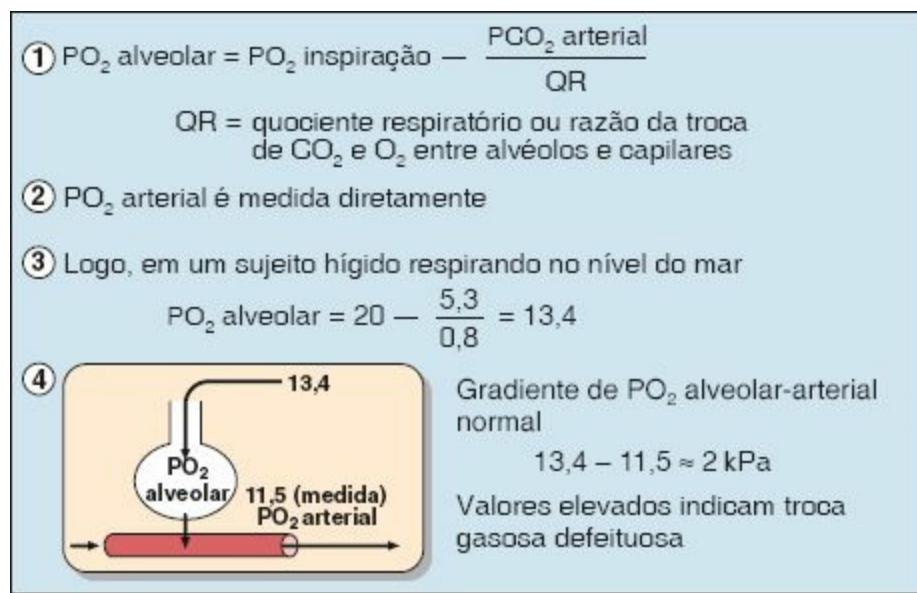


Fig 23.3 Como calcular a diferença de PO_2 alveolar-arterial.

Difusão alterada

Nesta condição, a presença de fluido, como no edema pulmonar, ou paredes alveolares espessadas, como ocorre na fibrose pulmonar, inibem a difusão de oxigênio, enquanto a passagem de dióxido de carbono é mais rapidamente realizada. A PO_2 é baixa, mas a PCO_2 pode estar dentro dos limites de referência.

Desequilíbrio de ventilação/ perfusão

Em pacientes com pneumonia *lobar*, parte do sangue que perfunde o pulmão não entra em contato com alvéolos funcionais, retém seu dióxido de carbono e não é oxigenado. O sangue que chega a outras partes do pulmão realiza a troca de gases eficientemente. O sangue arterial é uma mistura do sangue que alcançou cada uma das regiões. A PCO_2 elevada estimula a ventilação e garante que os alvéolos funcionais trabalhem mais intensamente para restaurar a PCO_2 ao normal. Os resultados de gases sanguíneos se apresentarão normais ou, até mesmo, a PCO_2 será baixa como resultado dessa hiperventilação (Fig. 23.4). Entretanto, a ventilação elevada não pode elevar dramaticamente a PO_2 alveolar, desde que o paciente esteja respirando ar.

O sangue que passa do lado direito do coração diretamente para a circulação arterial sem ser exposto à troca gasosa nos alvéolos ventilados é um exemplo extremo de desequilíbrio de ventilação/perfusão. Essa “conexão” entre os lados direito e esquerdo ocorre na cardiopatia congênita cianótica.

A hipoxia com PCO_2 elevada (insuficiência respiratória tipo 2) indica

ventilação reduzida e troca gasosa alterada; ela pode ser vista em pacientes com pneumonia brônquica ou bronquite crônica.

Terapia de oxigênio

Em todas as doenças respiratórias, a terapia de oxigênio é um aspecto vital do tratamento do paciente, mas há um cuidado. Alguns pacientes com bronquite crônica tornam-se insensíveis à estimulação respiratória pelo dióxido de carbono. Essa insensibilidade pode se desenvolver ao longo de muitos anos, e apenas a hipoxia existente mantém a respiração. O tratamento desses pacientes com altas concentrações de oxigênio serve apenas para reduzir ainda mais a respiração. A PCO_2 se eleva, a acidose piora e o paciente pode entrar em coma.

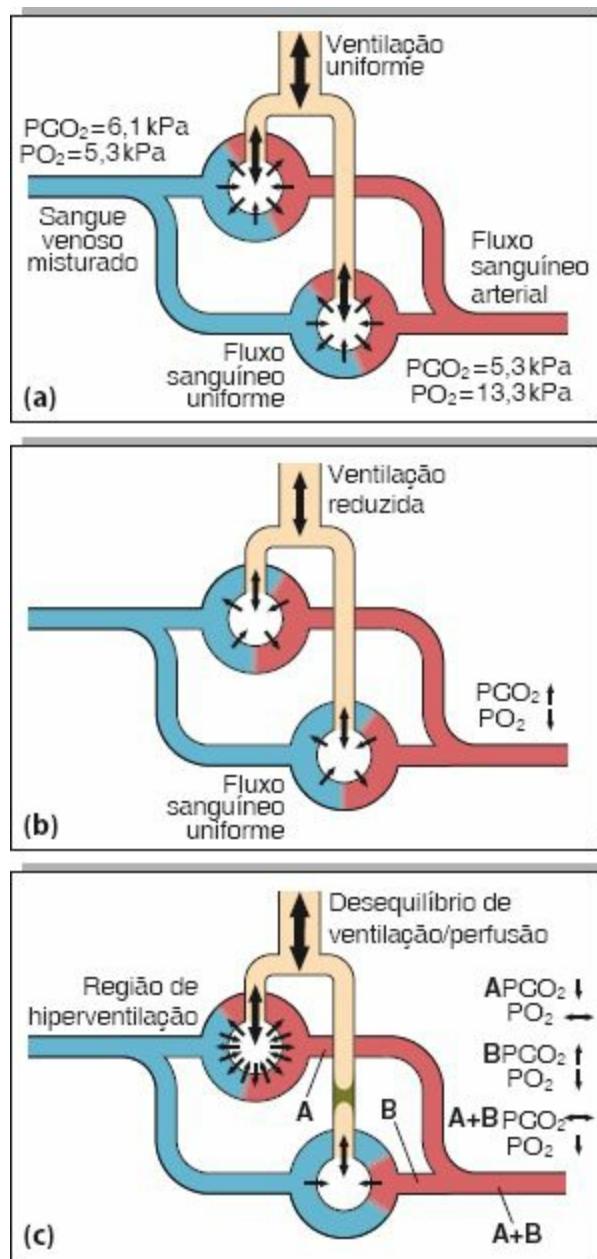


Fig 23.4 Gases sanguíneos em (a) circunstâncias normais, (b) hipoventilação e (c) onde há desequilíbrio de

Caso clínico 17

Um homem de 58 anos de idade foi admitido com um histórico de doença pulmonar obstrutiva crônica de muitos anos. Durante o exame ele estava cianótico, sem fôlego e havia edema sistêmico intenso. Uma amostra de sangue apresentou os seguintes resultados:

Gases arteriais sanguíneos:

H^+	PCO_2	HCO_3^-	PO_2
$nmol/L$	kPa	$mmol/L$	kPa
44	9,3	40	4,0

- **Descreva a desordem ácido-base.**
- **Que tipo de problema respiratório está ocorrendo?**

Comentário na p. 165.



Nota clínica

A oximetria de pulso é um método acurado e não invasivo de avaliar a saturação de oxigênio. A hemoglobina oxigenada e reduzida absorve luz em diferentes comprimentos de onda. Se a luz desses comprimentos de onda passa através de um vaso sanguíneo, a proporção de hemoglobina oxigenada pode ser calculada. A oximetria de pulso apenas permite a medida de sangue “em pulsação”, produzindo resultados próximos aos valores arteriais.

Transporte de oxigênio

- O oxigênio é transportado no sangue ligado principalmente à hemoglobina. A PO_2 sanguínea arterial determina a quantidade de oxigênio que se liga à hemoglobina; entretanto, com PO_2 acima de 10 kPa a hemoglobina está geralmente saturada por completo.
- Medidas de saturação de oxigênio da hemoglobina e do sangue são necessárias para avaliar a disponibilidade de oxigênio quando o paciente está anêmico, ou se fatores que afetam a capacidade da hemoglobina de se ligar ao oxigênio, como monóxido de carbono, estão presentes.
- O transporte de oxigênio aos tecidos também depende do funcionamento cardíaco e da perfusão periférica.
- A insuficiência respiratória é definida como uma PO_2 arterial abaixo de 8 kPa em um paciente que esteja respirando ar.
- Hipoxia com retenção de CO_2 é vista quando há ventilação alterada.
- Hipoxia sem retenção de CO_2 é vista comumente quando há desequilíbrio de ventilação/ perfusão.

24 Desordens ácido-base: diagnóstico e tratamento

Amostras para análise de gás no sangue

A $[H^+]$ e a PCO_2 são medidas diretamente em amostras de sangue *arterial*. O sangue é normalmente retirado das artérias braquial ou radial utilizando-se uma seringa contendo um pequeno volume de heparina como anticoagulante. É de especial importância excluir o ar da seringa antes e depois de colher o sangue. Após a coleta da amostra, deve-se expelir qualquer bolha de ar da seringa antes de tampá-la para o transporte imediato ao laboratório. Idealmente, a seringa e o seu conteúdo devem ser mantidos em gelo durante o transporte.

Desordens ácido-base podem ser discutidas com base nos três “componentes” do sistema tampão bicarbonato. Na prática, as análises de gás no sangue medem a $[H^+]$ da amostra e a sua PCO_2 , não havendo necessidade de se medir a terceira variável, o bicarbonato. De acordo com a lei:

$$[H^+] \propto \frac{PCO_2}{[HCO_3^-]}$$

Se a $[H^+]$ e a PCO_2 forem conhecidas, a concentração de bicarbonato poderá ser calculada. De fato, analisadores de gás no sangue (Fig. 24.1) são programados para fornecer essas informações em todas as amostras em condições de bicarbonato padrão, ou seja, em condições normais. Outros parâmetros usualmente incluídos são a PO_2 e o excesso de base, outro meio de acessar o componente metabólico.



Fig 24.1 **Analizador de gás no sangue.**

Em muitos laboratórios, a concentração de bicarbonato também é determinada diretamente como parte do perfil de eletrólitos em testes no analisador principal do laboratório, geralmente em soro proveniente de uma amostra de sangue venoso. Esses resultados (descritos como "CO₂ total") não são idênticos aos obtidos do analisador de gás no sangue, uma vez que incluem dióxido de carbono dissolvido, ácido carbônico e outros compostos carbamino. No entanto, os resultados não devem diferir em mais de 3 mmol/L, podendo, portanto, ser interpretados da mesma maneira. Baixo nível de bicarbonato no perfil de eletrólitos indica, normalmente, a existência de acidose metabólica.

Interpretando os resultados

A informação mais importante disponível para a interpretação e classificação de um desordem ácido-base é fornecida pelo histórico clínico do paciente. As respostas compensatórias previstas para a [HCO₃⁻] ou PCO₂, quando ocorrem mudanças na [H⁺] em resposta a desordens ácido-base primárias, são mostrados na [Tabela 24.1](#).

Uma maneira prática de interpretar os resultados do analisador de gás no sangue é apresentada a seguir na [Figura 24.2](#). Os passos para classificação das

desordens ácido-base são:

- Analisar primeiramente a $[H^+]$ e decidir se há acidose ou alcalose.
- Se a $[H^+]$ estiver elevada, decidir qual é a causa primária da acidose. Observe a PCO_2 : se ela estiver elevada, trata-se de acidose respiratória; se estiver diminuída, trata-se de acidose metabólica.

Tabela 24.1 Desordens ácido-base primárias e respostas compensatórias

Desordem primária	Resposta compensatória
$\uparrow PCO_2$ (acidose respiratória)	$\uparrow HCO_3^-$
$\downarrow PCO_2$ (alcalose respiratória)	$\downarrow HCO_3^-$
$\downarrow HCO_3^-$ (acidose metabólica)	$\downarrow PCO_2$
$\uparrow HCO_3^-$ (alcalose metabólica)	$\uparrow PCO_2$

- Se a $[H^+]$ estiver diminuída, decidir qual é a causa primária da alcalose. Observe a PCO_2 : se estiver baixa, trata-se de alcalose respiratória. Observe o nível de bicarbonato: se estiver elevado, então existe alcalose metabólica.
- Após decidir qual o distúrbio ácido-base primário, deve-se observar a existência de compensação. Em caso afirmativo, haverá mudança na concentração do outro componente do sistema (aquele que não foi utilizado para determinar o tipo da desordem primária), na direção para a qual há compensação da desordem primária, na mesma razão, de modo que a $[H^+]$ permaneça normal. Se não for observada mudança no outro componente, a desordem ácido-base poderá não ser do tipo "compensada". Se a alteração no outro componente ocorrer no sentido oposto ao esperado para a compensação, uma segunda desordem ácido-base poderá existir. Mesmo que uma resposta compensatória seja observada, deve-se considerar a possibilidade de que haja uma segunda desordem ácido-base que mimetize essa resposta.
- Se houver compensação, deve-se decidir se a desordem é completa ou parcialmente compensada. Em caso de compensação completa, a $[H^+]$ estará dentro dos valores de referência.

Casos clínicos

A metodologia prática apresentada anteriormente é bem ilustrada por quatro casos clínicos.

- Paciente com bronquite crônica. Resultados da análise de gás no sangue: $[H^+] = 44 \text{ nmol/L}$; $PCO_2 = 9,5 \text{ kPa}$; $[HCO_3^-] = 39 \text{ mmol/L}$. Trata-se de acidose

respiratória.

- Paciente que teve um ataque asmático agudo. Resultados da análise de gás no sangue: $[H^+] = 24 \text{ nmol/L}$; $\text{PCO}_2 = 2,5 \text{ kPa}$; $[\text{HCO}_3^-] = 20 \text{ mmol/L}$. Uma aguda, e portanto *não compensada, alcalose respiratória* está presente.

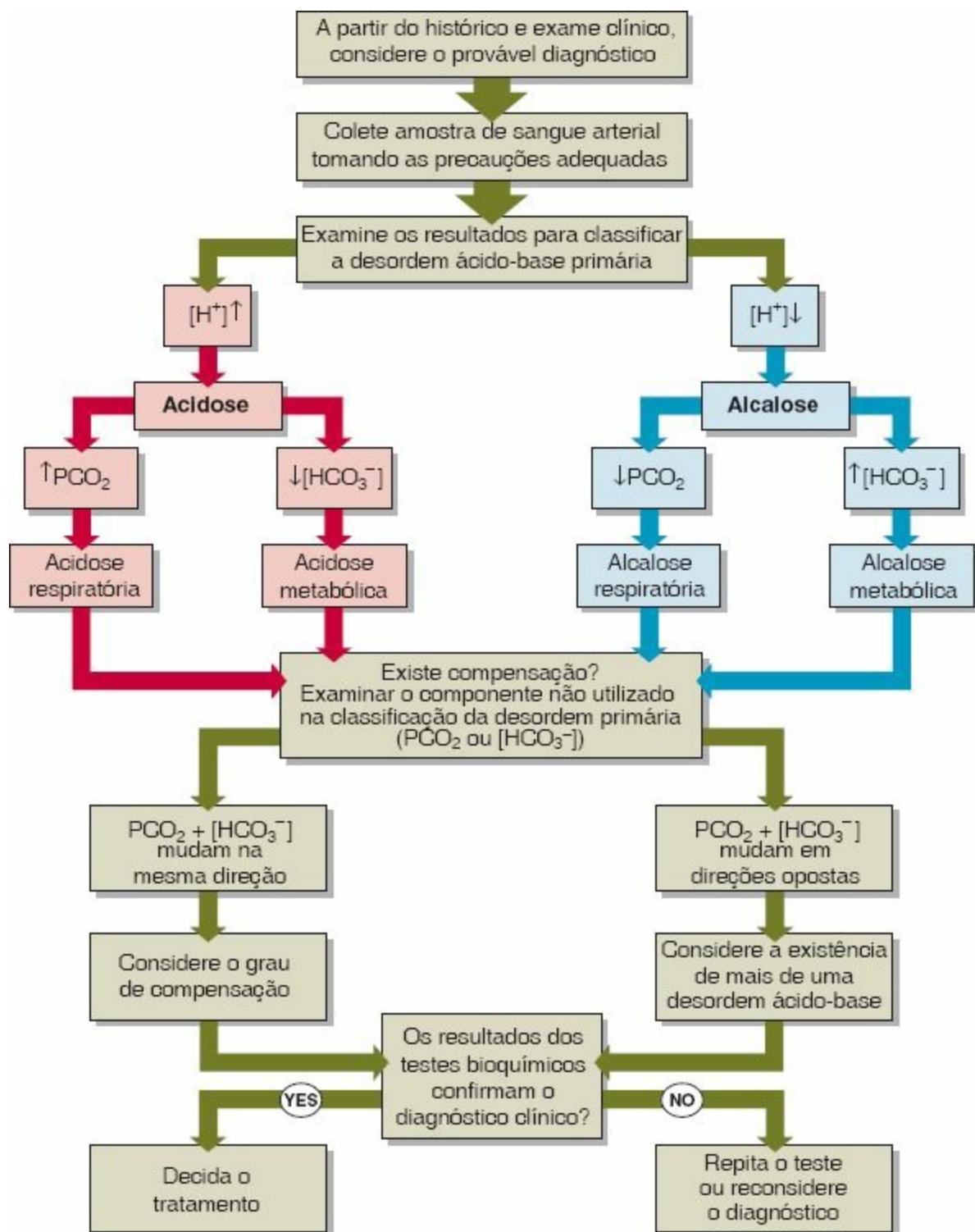


Fig 24.2 Desordens ácido-base: diagnóstico e tratamento.

- Um homem jovem com histórico de dispepsia e de excessiva ingestão de álcool, a qual resultou em uma crise de vômito com duração de 24 horas. Resultados

da análise de gás no sangue: $[H^+] = 28 \text{ nmol/L}$; $PCO_2 = 7,2 \text{ kPa}$; $[HCO_3^-] = 48 \text{ mmol/L}$. Trata-se de *alcalose metabólica parcialmente compensada*.

- Um homem de 50 anos de idade com histórico de vômito e diarreia. De acordo com o exame clínico, ele está desidratado e com respiração profunda e barulhenta. Resultados da análise de gás no sangue: $[H^+] = 64 \text{ nmol/L}$; $PCO_2 = 2,8 \text{ kPa}$; $[HCO_3^-] = 8 \text{ mmol/L}$. Trata-se de *acidose metabólica parcialmente compensada*.

Tratamento de desordens ácido-base

Muitas desordens ácido-base são secundárias a alguma outra doença. Na maioria dos casos, o tratamento da doença primária à desordem é o caminho para se resolver a desordem ácido-base. Isso pode envolver:

- terapia de fluidos e insulina na cetoacidose diabética
- ventilação artificial por ventilação com pressão positiva intermitente (IPPV) em caso de estado asmático agudo
- melhoria da TFG pelo restabelecimento do volume sanguíneo em pacientes com perda aguda de sangue

Em casos nos quais há uma acidose potencialmente fatal (p. ex., $[H^+] > 100 \text{ nmol/L}$), a infusão de bicarbonato de sódio poderá ser considerada uma possibilidade. A cetoacidose diabética grave é um dos casos em que esse procedimento pode ser adequado. O bicarbonato de sódio deve sempre ser usado com cautela. Monitoramento cuidadoso do paciente, com repetidas medidas de gás no sangue se faz necessário. Deve-se notar, no entanto, que, uma vez administrado o bicarbonato de sódio, a interpretação dos resultados de gases sanguíneos arteriais torna-se mais difícil.

Caso clínico 18

Uma mulher de 56 anos de idade foi internada gravemente doente e confusa. A paciente teve um edema sistêmico e estava sendo tratada com furosemida. Na admissão, os seguintes resultados bioquímicos foram obtidos:

Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^- <i>mmol/L</i>	Uréia	H^+ <i>nmol/L</i>	PCO_2 <i>kPa</i>	PO_2 <i>kPa</i>
135	2,6	59	53	6,8	33	9,3	12

- Qual é a evidência de que este paciente tem uma mistura de desordens ácido-base? Identifique os componentes.

● **Explique a etiologia dos presentes resultados de gás e eletrólitos no sangue.**

● **Como o paciente poderia ser tratado?**

Comentário na p. 165.



Nota clínica

Em um ataque asmático agudo, um aumento na PCO_2 , ainda que dentro do intervalo de referência, é um evento de especial atenção, uma vez que geralmente indica uma séria deterioração no paciente dada a sua condição de exaustão.

Desordens ácido-base: diagnóstico e tratamento

- Cuidados devem ser tomados para excluir o ar da amostra de sangue arterial levado para a análise de gás, e deve ser providenciado rápido transporte para o laboratório.
- Analisadores de gás no sangue medem $[\text{H}^+]$ e PCO_2 diretamente e calculam $[\text{HCO}_3^-]$. Esta concentração de bicarbonato calculada é similar, mas não idêntica, àquela obtida a partir do perfil de eletrólitos na amostra de soro.
- Desordens ácido-base podem ser classificadas como acidoses ou alcaloses, compensadas ou não compensadas, e parcial ou completamente compensadas.
- O estado clínico do paciente e os resultados da análise de gás devem ser correspondentes.
- O tratamento das desordens ácido-base deve ser direcionado no sentido de corrigir a doença primária que deu origem à desordem.

25 Proteínas e enzimas

Proteínas plasmáticas

O laboratório de bioquímica rotineiramente mede as concentrações de “proteína total” e “albumina”, usualmente em amostras de soro, e reporta a fração de “globina” como a diferença entre o primeiro e o segundo resultado. Algumas proteínas (p. ex., imunoglobulinas) são quantificadas por classes, ao mesmo tempo que testes imunoquímicos estão disponíveis para medida específica de algumas proteínas e hormônios. Enzimas são quantificadas tanto pela determinação da atividade enzimática quanto por testes imunoquímicos.

Proteína total

Mudanças nas concentrações de proteína total são comuns. Uma elevada concentração de proteína total pode significar a presença de uma paraproteína. Decréscimo na proteína total usualmente significa que a concentração de albumina está baixa.

Albumina

A albumina é a proteína de maior abundância no plasma, sendo sintetizada e secretada pelo fígado. Ela tem meia-vida no plasma de aproximadamente 20 dias e corresponde a 50% da produção de proteína hepática. A albumina tem a maior contribuição para a pressão oncótica no plasma. Se a concentração de albumina torna-se muito baixa, o resultado é edema (Fig. 25.1). Existem quatro principais razões para a ocorrência de baixas concentrações de albumina no plasma:

- *Distribuição anormal.* A albumina pode se mover para o espaço intersticial como resultado do aumento da permeabilidade capilar na resposta de fase aguda.
- *Decréscimo na síntese.* Dada por desnutrição, má absorção ou por doença hepática crônica avançada.
- *Diluição.* Hipoalbuminemia pode ser induzida por super-hidratação.
- *Excreção ou degradação anormal.* As causas podem incluir a síndrome nefrótica, enteropatias de perda de proteína, queimaduras, hemorragia e estado catabólico.

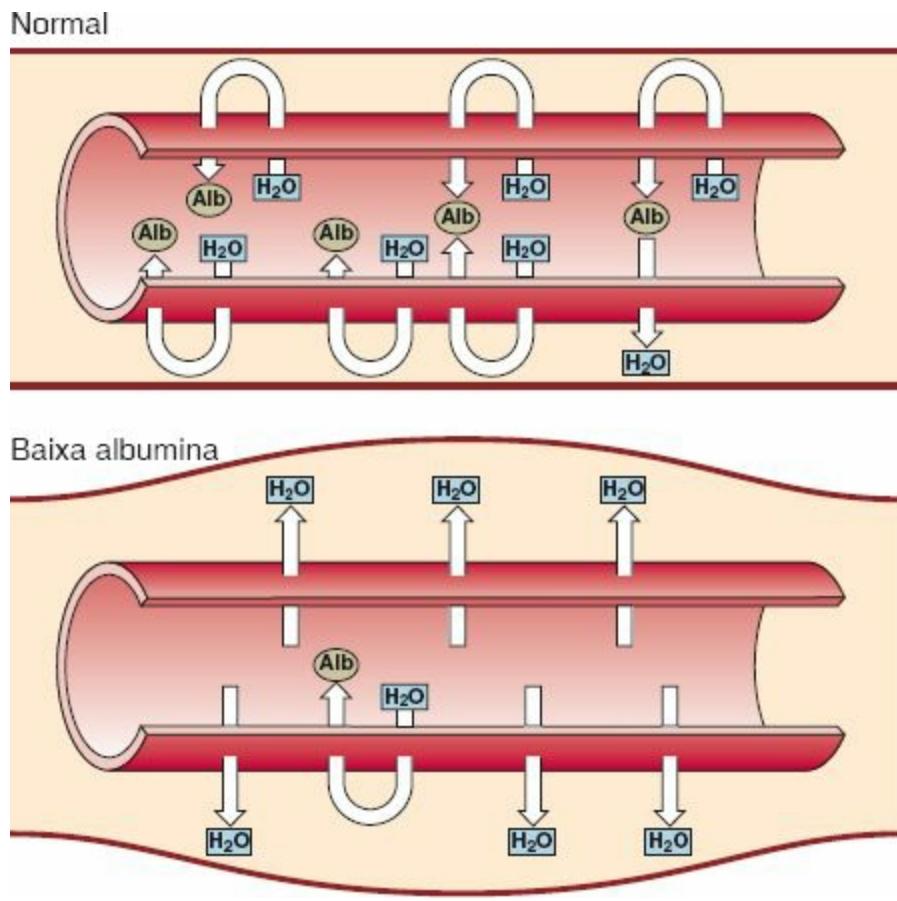


Fig 25.1 Patogênese do edema na hipoalbuminemia.

Embora a quantificação de albumina do soro tenha sido anteriormente usada para monitorar a resposta de longa duração em pacientes com suporte nutricional, ela é pouco sensível e pouco confiável.

Proteínas específicas

A medida de várias proteínas específicas provê informação útil no diagnóstico e tratamento de doenças (Tabela 25.1). Mudanças características na concentração de certas proteínas no plasma são observadas após cirurgias ou traumas, ou durante infecções ou crescimento de tumores. As proteínas envolvidas são chamadas de reagentes de fase aguda (pp. 110-111). Essas proteínas de fase aguda podem ser usadas para monitorar a condição ou o seu tratamento.

Enzimas

Enzimas séricas na doença

As enzimas podem ser classificadas em dois grupos. Algumas, como as enzimas da cascata de coagulação, têm uma função definida no sangue. Outras aparecem no sangue incidentalmente e sua medida é de grande valia para o diagnóstico. Danos no tecido de origem, ou proliferação de células, de onde essas enzimas

surgem levarão a um aumento na atividade delas no plasma (Fig. 25.2). Deve-se notar que o aumento da atividade das enzimas séricas é apenas aproximadamente proporcional à extensão do dano no tecido.

Enzimas que têm se mostrado importantes para o diagnóstico:

- Alanina aminotransferase (ALT): um indicador de dano hepatocelular.

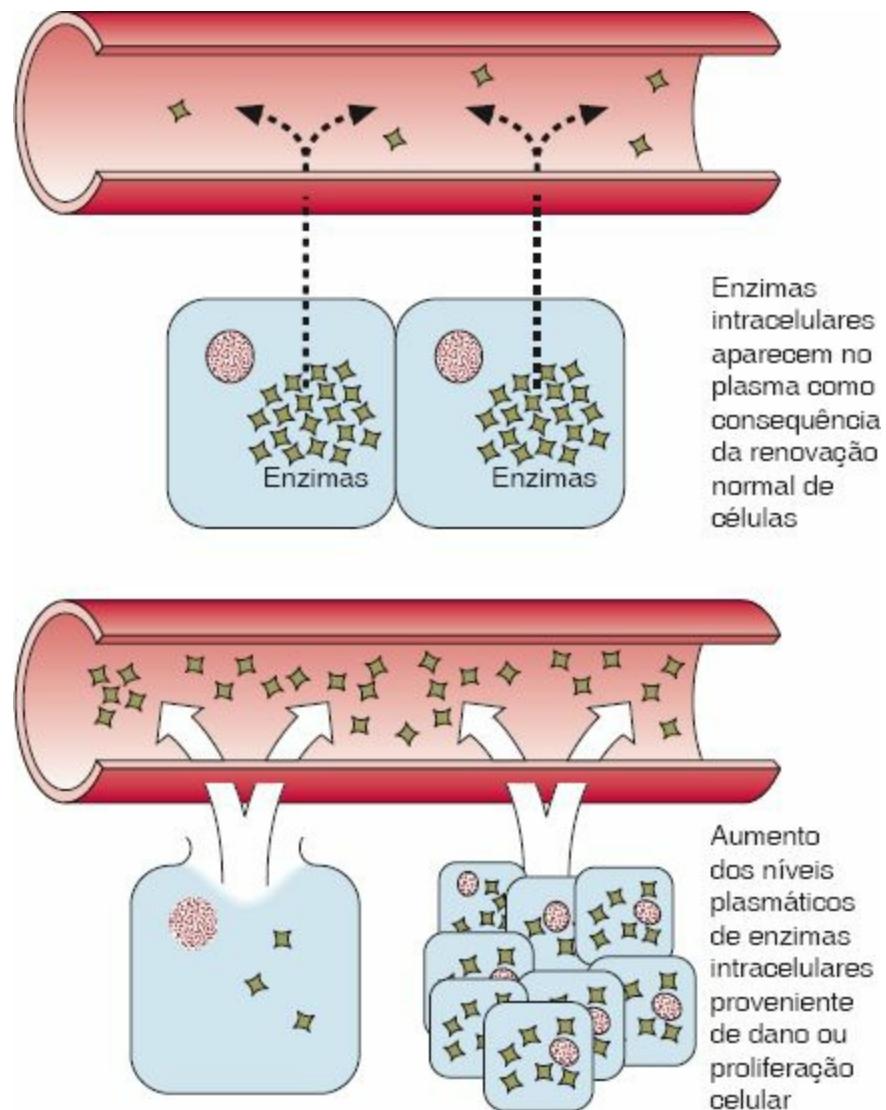


Fig 25.2 Níveis plasmáticos de enzimas intracelulares.

Tabela 25.1 Proteínas específicas mensuradas no soro

Nome	Função	Motivo do ensaio
α_1 -antitripsina	Inibidor de protease	Reduzida na deficiência de α_1 -antitripsina
β_2 -microglobulina	Subunidade do antígeno HLA	Surge em todas as membranas celulares na disfunção tubular renal
Ceruloplasmina	Enzima oxidante	Reduzida na doença de Wilson
Proteína reativa C (CRP)	Resposta imune	Aumentada na doença aguda, especialmente infecção
Ferritina	Liga ferro nos tecidos	Fornece uma indicação da estocagem de ferro no corpo

Haptoglobulina	Liga-se à hemoglobina	Reduzida em condições hemolíticas
Globulina ligadora de tireoide (TBP)	Liga-se ao hormônio da tireoide	Investigação de tireoide
Globulina ligadora de hormônio sexual	Liga-se a testosterona e estradiol	Investigação de excesso de andrógeno e/ou resistência à insulina
Transferritina	Transporte de ferro	Acesso ao estado de ferro e/ou resposta a suplementos nutricionais

- *Fosfatase alcalina*: aumentada na doença hepática colestática e um marcador de atividade do osteoblasto na doença óssea.
- *Amilase*: um indicador de dano celular na pancreatite aguda.
- *Aspartato aminotransferase (AST)*: um indicador de dano hepatocelular, ou um marcador de dano muscular.
- *Creatina quinase*: um marcador de dano muscular e infarto agudo do miocárdio.
- *γ-Glutamil transpeptidase*: um marcador sensível, porém não específico, para doença no fígado.
- *Lipase*: um indicador de dano celular na pancreatite aguda.

Outra enzima de especial interesse é a colinesterase. Normalmente envolvida no processo de condução neuromuscular, a colinesterase incidentalmente hidrolisa succinilcolina, uma droga usada como relaxante muscular em anestesia. Pacientes com níveis anormais de colinesterase podem falhar em hidrolisar a droga e, como resultado, sofrer prolongada paralisia após a anestesia. A medida da atividade de colinesterase também é útil no diagnóstico de contaminação com pesticidas inibidores desta enzima.

Determinação de isoenzimas

Algumas enzimas estão presentes no plasma em duas ou mais formas. Essas variantes são conhecidas como isoenzimas e, embora apresentem diferentes estruturas, realizam a mesma função catalítica. Diferentes isoenzimas podem surgir de diferentes tecidos e sua detecção específica pode dar pistas sobre o local da patologia. As isoenzimas do tipo fosfatase alcalina podem distinguir entre doença óssea ou hepática, especialmente em pacientes com suspeita de metástase no osso ou fígado. Uma isoenzima específica de creatina quinase (CK-MB) é útil na detecção precoce de infarto no miocárdio. O músculo cardíaco contém proporcionalmente mais desta isoenzima do que o músculo esquelético, e níveis aumentados de CK-MB indicam a ocorrência de infarto no miocárdio.

Nota clínica



O único índice não específico da presença de doença, comparado à proteína C reativa (CRP), é a taxa de sedimentação de eritrócitos (ERS). Esta, em parte, reflete a intensidade da resposta de fase aguda. A taxa de mudança na ERS é bem menor do que a observada para CRP e reflete de maneira pior o estado clínico do paciente. A ERS também é afetada pelo número e morfologia das células vermelhas. Atualmente, a CRP pode ser medida com relativa facilidade e sua determinação é preferida em detrimento da ERS na maioria das condições patológicas. A ERS pode ser útil, por exemplo, como um indicador não específico de doença, na investigação de paraproteinemias que não necessariamente provocam uma resposta de fase aguda.

Caso clínico 19

Oito meses depois de um ataque de glomerulonefrite aguda, uma mulher de 38 anos de idade foi hospitalizada para investigação de edema progressivo bilateral. No exame, ela estava normotensa e foram observados edema em ambos os tornozelos e aridez sobre a base dos pulmões. Seu rosto estava pálido e inchado, e ela admitiu apresentar pequenas infecções intercorrentes.

- **Qual seria sua tentativa de diagnóstico?**
- **Qual análise bioquímica você iria requerer, e em qual ordem?**
- **Quais resultados seriam consistentes com seu diagnóstico?**

Comentário na p. 166.

Proteínas e enzimas

- Aumento na concentração de proteínas totais em uma amostra de soro geralmente ocorre devido ao aumento da fração de globulina e pode indicar a presença de paraproteína.
- Redução na concentração de proteínas totais é geralmente dada por hipoalbuminemia.
- A albumina é o principal determinante da pressão oncótica no plasma. Uma concentração muito baixa de albumina causa edema.
- Aumento da atividade de enzimas no soro indica dano celular ou aumento na proliferação celular.
- Isoenzimas são formas estruturalmente diferentes de uma enzima com funções catalíticas similares. A quantificação de isoenzimas de fosfatase alcalina e creatina quinase tem importância clínica.

26 Imunoglobulinas

Imunoglobulinas, ou anticorpos, são proteínas produzidas pelas células plasmáticas da medula óssea como parte da resposta imune. As células plasmáticas são linfócitos B modificados após a exposição a um antígeno exógeno (ou, ocasionalmente, endógeno).

Estrutura

Todas as imunoglobulinas têm a mesma estrutura básica, consistindo em duas cadeias polipeptídicas “leves” idênticas e duas cadeias polipeptídicas “pesadas” idênticas, unidas por pontes dissulfeto ([Figura 26.1](#)). As cadeias leves podem ser de dois tipos: kappa ou lambda. As cadeias pesadas podem ser de cinco tipos: alfa, gama, delta, epsilon e mu. As imunoglobulinas são denominadas de acordo com o tipo da cadeia pesada como: IgA, IgG, IgD, IgE e IgM.

As moléculas de anticorpo estão divididas em duas áreas funcionais:

- A porção *Fab*, ou porção variável, é a região que reconhece e se liga ao antígeno.
- A porção *Fc* é responsável pela interação com outros componentes do sistema imune, por exemplo, complemento e células T-auxiliares.

As várias classes de imunoglobulinas têm diferentes funções e estruturas terciárias ([Tabela 26.1](#)). A maior parte dos anticorpos no plasma é do tipo IgG, IgA e IgM.

Eletroforese de proteínas séricas

A eletroforese pode ser utilizada para se estudar uma série de anormalidades proteicas. O padrão normal é apresentado na [Figura 26.2\(a\)](#). As imunoglobulinas são detectadas primariamente na área de gamaglobulinas na eletroforese. A eletroforese pode mostrar grave deficiência ou excesso de imunoglobulinas e a presença de bandas discretas de paraproteínas ([Figura 26.2, b e c](#)). O soro deve ser usado para eletroforese, uma vez que o fibrinogênio plasmático (consumido durante a coagulação) apresenta uma banda tão discreta quanto uma paraproteína. Uma medida quantitativa de cada classe de proteínas pode ser obtida pelo escaneamento da fita de eletroforese ([Figura 26.3](#)).

Quantificação

Imunoglobulinas podem ser mensuradas de várias maneiras, sendo a requisição de medida geralmente proveniente da observação de aumento na fração globulina (p. 50). Se alguma anormalidade for detectada, o tipo de imunoglobulina, ou ainda as cadeias leves ou pesadas produzidas individualmente, poderão ser confirmadas via imunofixação ou quantitativamente por outros métodos.

Aumento de imunoglobulinas

As imunoglobulinas podem aumentar de modo não específico em uma grande variedade de infecções e também em doenças autoimunes. Essa síntese aumentada pode advir de várias linhas celulares, cada qual produzindo sua imunoglobulina característica. Essa resposta é denominada “policlonal” e resulta em aumento difuso da massa de proteínas na região de gamaglobulinas na eletroforese. Isso ocorre porque as imunoglobulinas produzidas por diferentes linhagens celulares são ligeiramente diferentes entre si em termos de tamanho e carga, e, por isso, não migram da mesma maneira na eletroforese. Em contraste, células de um mesmo clone podem sintetizar anticorpos idênticos. Nesse caso, como as células se multiplicam, a produção de imunoglobulina torna-se suficiente para ser observada na eletroforese como uma única e discreta banda. Esta pode ser uma imunoglobulina intacta ou um fragmento e é denominada paraproteína.

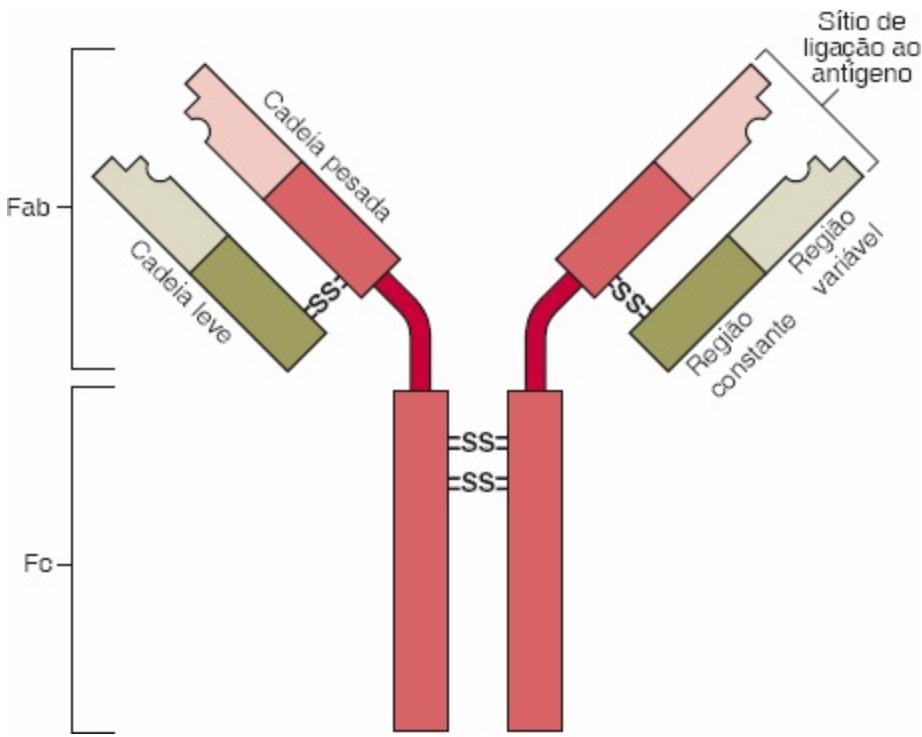


Fig 26.1 **Estrutura de uma imunoglobulina.** Fab: fragmento de ligação ao antígeno; Fc: fragmento constante.

Tabela 26.1 **Classes de imunoglobulinas**

Imunoglobulina	Estrutura	Localização	Ação
IgG	Monômero	ECF	Neutralização de toxinas, ativação do complemento
IgA	Dímero	ECF + secreções	Antimicrobiano
IgM	Pentâmero	Principalmente intravascular	Primeiro a ser sintetizado na resposta imune
IgD	Monômero	ECF + membrana celular	Receptor de antígeno na superfície celular
IgE	Monômero	ECF	Antialérgico e antiparasitário

Paraproteínas

Paraproteínas são encontradas em múltiplos mielomas, na macroglobulinemia de Waldenström e em doenças de cadeia pesada. Estas são condições malignas. As paraproteínas podem ser de qualquer uma das classes de imunoglobulinas. Cadeias leves monoclonais são produzidas em excesso em relação às cadeias pesadas em 50% dos casos de mieloma, e em 15% dos casos apenas cadeias leves são encontradas. Essas cadeias leves são pequenas o suficiente para extravasarem para a urina, onde são conhecidas como proteínas de Bence Jones. A eletroforese do soro pode não mostrar a presença de cadeias leves, e a eletroforese da urina, após sua concentração, pode ser necessária para demonstrar a presença da paraproteína.

Mielomas são caracterizados pela presença de lesões osteolíticas (Figura 26.4), e dor nos ossos é frequentemente o sintoma presente. Em virtude do aumento

na síntese de imunoglobulinas anormais, outras funções da medula óssea são reduzidas, havendo declínio das células vermelhas e brancas e formação de plaquetas e redução na produção de imunoglobulinas normais. Anemia e suscetibilidade a infecções são consequências desse quadro. O tratamento de mieloma envolve o uso de drogas de supressão da medula óssea. O aumento na paraproteína sérica pode levar à disfunção renal. Hipercalcemias também é uma característica do mieloma.

Ocasionalmente, paraproteínas são encontradas em pacientes sem associação com patologia, sendo chamadas de paraproteínas benignas ou gamapatia monoclonal de significância incerta. Porém, esse diagnóstico deve ser feito apenas após a possibilidade de um mieloma ter sido excluído pelo não progresso da doença, como confirmado pela estabilização da concentração de paraproteína no soro com o tempo. É requerido o acompanhamento regular e cuidadoso de cada paciente.

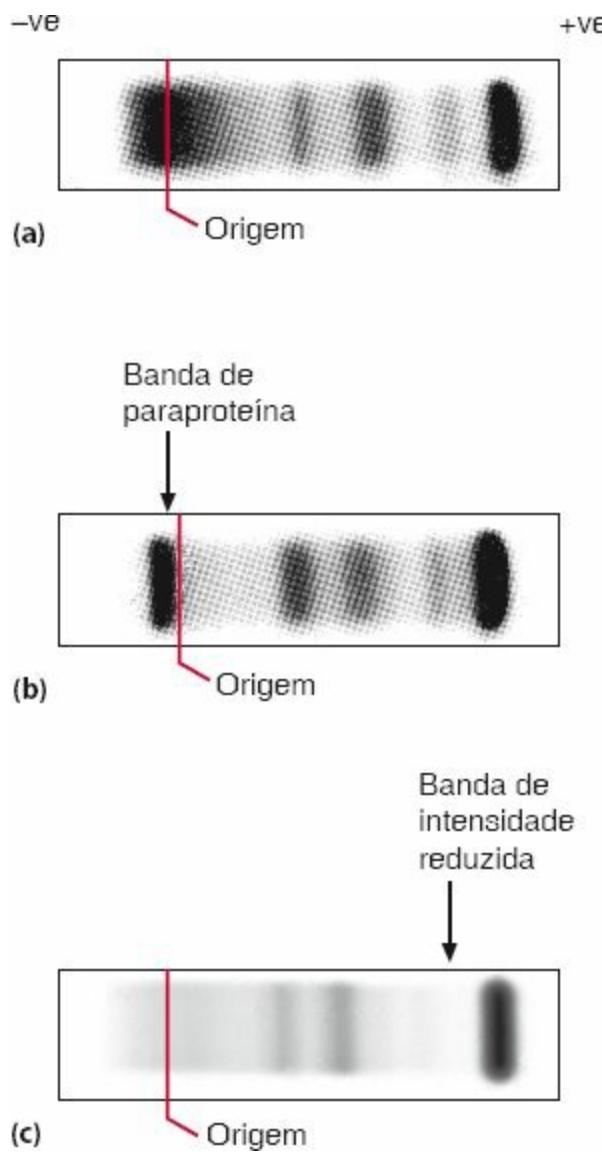


Fig 26.2 Eletroforese de proteínas séricas. (a) Padrão normal; (b) banda de paraproteína; (c) deficiência de α_1 -antitripsina.

Deficiência ou ausência de imunoglobulinas

Deficiência ou ausência de imunoglobulinas pode ocorrer como resultado de infecção, anormalidades genéticas ou efeitos de terapia (Tabela 26.2). Quando a condição é irreversível é utilizada terapia de reposição, tanto pela adição de plasma rico em imunoglobulina quanto pelo transplante de medula óssea contendo células plasmáticas competentes.

Tabela 26.2 **Causas de hipogamaglobulinemia**

Tipo	Causas específicas
Fisiológica	Níveis de IgA e IgM estão baixos quando do nascimento
Genética	Agamaglobulinemia de Bruton ligada ao cromossomo X Imunodeficiência grave combinada (SCID)
Adquirida	Má nutrição Câncer Infecções, p. ex. HIV e sarampo Drogas imunossupressoras, p. ex. azatioprina e ciclosporina

Caso clínico 20

Um homem de 45 anos de idade apresenta forte dor nas costas e mal-estar. Ele perdeu 3 kg em 3 meses. Seu sangue apresentou muitos RBCs primitivos e WBCs. A biopsia da medula óssea mostrou excesso de células plasmáticas. Não há banda de paraproteína na eletroforese do soro. A análise da urina concentrada mostrou excesso de cadeias leves monoclonais livres.

• Qual é o diagnóstico?

Comentário na p. 166.

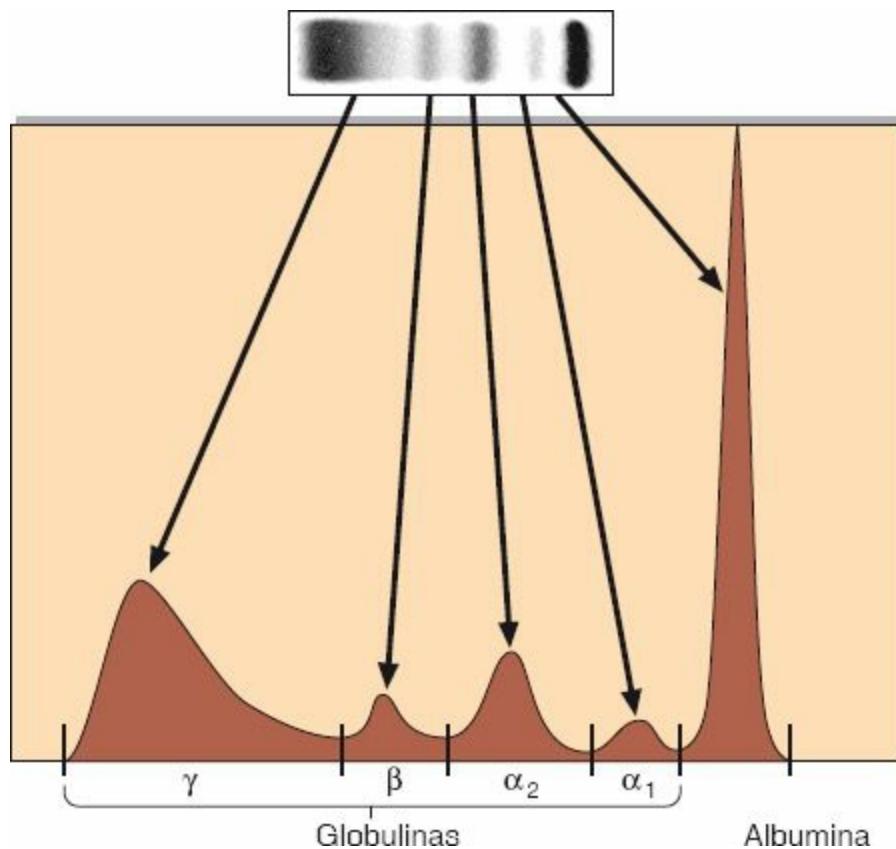


Fig 26.3 Escaneamento de uma fita de eletroforese.



Nota clínica

O diagnóstico de mieloma requer que dois destes componentes estejam presentes:

- uma paraproteína no soro ou na urina
- infiltração de células plasmáticas na medula óssea
- danos nas superfícies dos órgãos relacionados a mieloma, incluindo lesões esqueléticas ([Figura 26.4](#)).



Fig 26.4 **Raios X do crânio mostrando lesões osteolíticas de mieloma.**

Imunoglobulinas

- Eletroforese do soro pode confirmar a presença de paraproteína em uma amostra proveniente de um paciente com fração de globulina aumentada.
- Alguns mielomas produzem apenas cadeias leves. Estas são identificadas de modo mais eficaz na eletroforese da urina.
- A quantificação de imunoglobulinas pode prover informação sobre imunodeficiência e resposta à infecção.
- A investigação sequencial dos níveis de imunoglobulinas pode ajudar no acompanhamento do progresso da doença ou no monitoramento do tratamento.

27 Infarto do miocárdio

O infarto é definido como o processo em que ocorre necrose (morte tecidual ou celular) como resultado de *isquemia* (perda do suprimento de sangue). O infarto do músculo cardíaco (infarto do miocárdio ou IM) é uma das mais comuns causas de morbidade e mortalidade em adultos de sociedades industriais.

Patologia

A patologia por trás do IM é a aterosclerose, um processo inflamatório localizado dentro da parede arterial na forma de placas de ateroma ([Figura 27.1](#)). Isso leva ao estreitamento do lúmen arterial, resultando em reduzida perfusão coronária, sendo a dor no peito (angina no peito) a manifestação clínica deste processo. Se uma placa instável se rompe, a liberação de seu conteúdo pode antecipar a formação de um coágulo. Esse processo, conhecido como trombose, pode resultar na oclusão completa súbita da artéria afetada e em infarto do miocárdio, que ela alimenta.

Definições

Síndrome coronária aguda

O termo síndrome coronária aguda (ACS) se refere à dor no peito e outros sintomas relacionados provenientes do impedimento de suprimento de sangue para o coração. Isso engloba o infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI), infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (NSTEMI) e angina instável. O segmento ST se refere à porção de rastreamento elétrico do batimento cardíaco registrado no eletrocardiograma ou ECG ([Figura 27.2](#)). Patologicamente, a ACS está quase sempre associada à ruptura de uma placa aterosclerótica e à trombose completa ou parcial da artéria coronária. Em algumas instâncias, pode ocorrer ACS devido ao aumento na demanda do coração, por exemplo, perda demasiada de sangue, anemia, taquicardia ou infecções graves.

Infarto do miocárdio

A definição universal de infarto agudo do miocárdio (IAM) tem sofrido

mudanças recentes em resposta ao desenvolvimento de novos ensaios com biomarcadores de diagnóstico. A [Tabela 27.1](#) expõe brevemente os Documentos do Consenso dos Especialistas representantes da Força Tarefa Conjunta das Sociedades Americana e Europeia de Cardiologia para redefinição do infarto do miocárdio.

Diagnóstico

Os componentes essenciais para o diagnóstico são o histórico, as mudanças características no ECG e a detecção, no sangue, de marcadores bioquímicos de lesão no miocárdio. Pacientes que sofreram de IM classicamente reclamam de dor esmagadora e central no peito. Entretanto, nem sempre um histórico característico é obtido, e uma minoria dos pacientes pode ter IM “silenciosos”. Quando presentes, as mudanças características no ECG ([Figura 27.2](#)) são específicas de IM, porém em 30% dos pacientes elas são ambíguas ou ausentes. É nesse grupo de pacientes que os marcadores cardíacos tornam-se mais úteis.

Tabela 27.1 Definição de infarto do miocárdio

Critérios para infarto agudo do miocárdio

O termo infarto do miocárdio deve ser usado quando há evidência de necrose miocárdica em uma condição clínica consistente com isquemia miocárdica. Nessas condições, as seguintes observações condizem com infarto no miocárdio:

- Detecção de aumento e/ou falta de biomarcadores cardíacos (preferencialmente troponina) com pelo menos um valor em torno do percentil 99 do valor de referência, juntamente com evidência de isquemia no miocárdio com pelo menos uma das condições a seguir:
 - Sintomas de isquemia;
 - Mudanças no ECG indicando nova isquemia (novas mudanças na ST-T ou novo bloco do ramo esquerdo (LBBB);
 - Desenvolvimento de novas ondas Q* patológicas no ECG;
 - Imagens com evidência de nova perda de miocárdio viável ou nova anormalidade no movimento regional da parede.

Critérios para infarto prévio do miocárdio

Qualquer um dos critérios a seguir condiz com o diagnóstico de infarto prévio do miocárdio:

- Desenvolvimento de novas ondas Q* patológicas com ou sem sintomas;
- Imagens com evidências da região do miocárdio viável que é diluído e falha na contração, na ausência de uma causa não isquêmica.
- Achados patológicos de um infarto do miocárdio cicatrizado ou curado.

*Ondas Q significam que a área de necrose miocárdica se estende através de toda a espessura do músculo cardíaco (usualmente na parede ventricular).

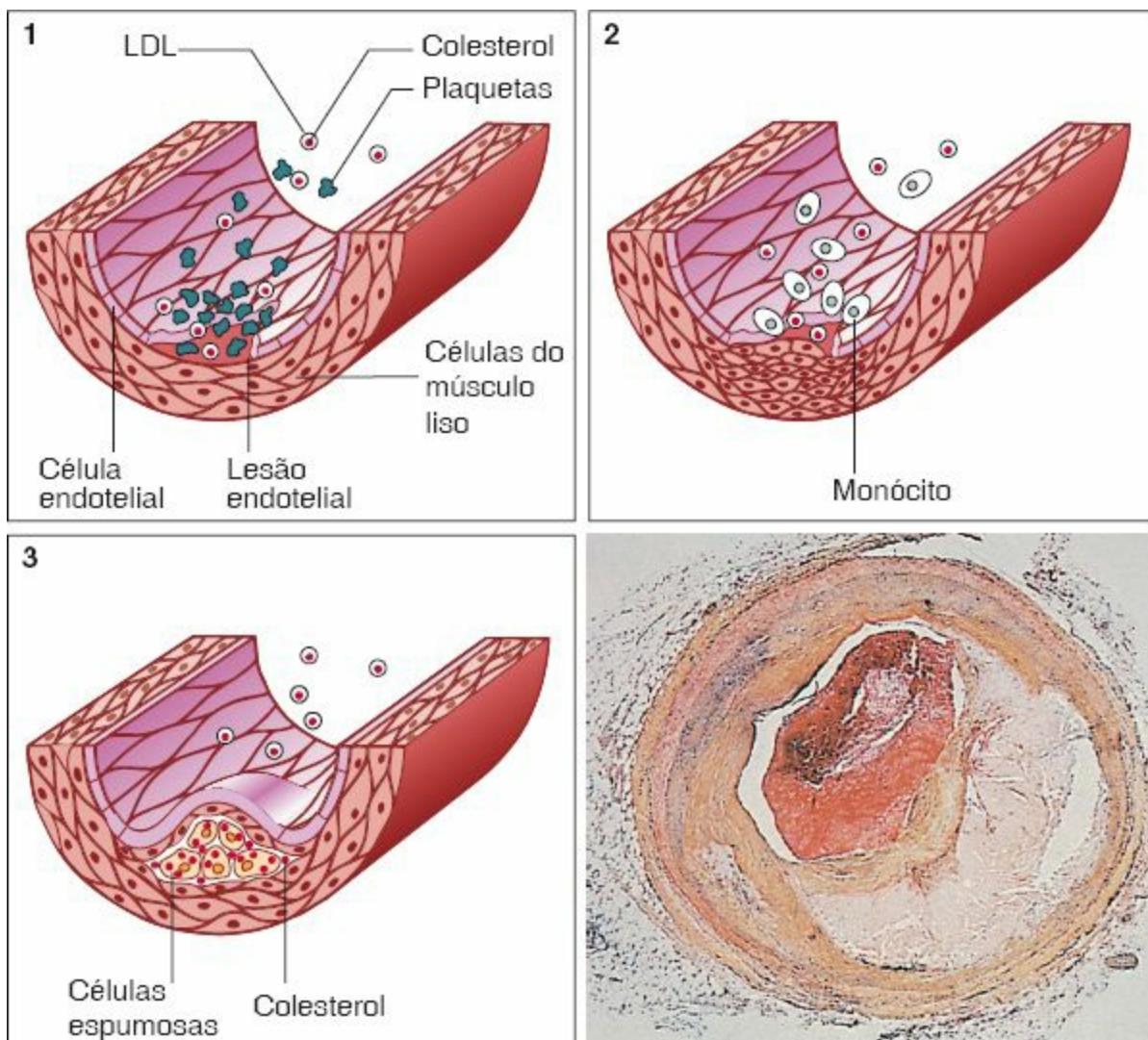


Fig 27.1 Desenvolvimento de ateroma nas artérias coronárias, com seção histopatológica (quadro inferior à direita).

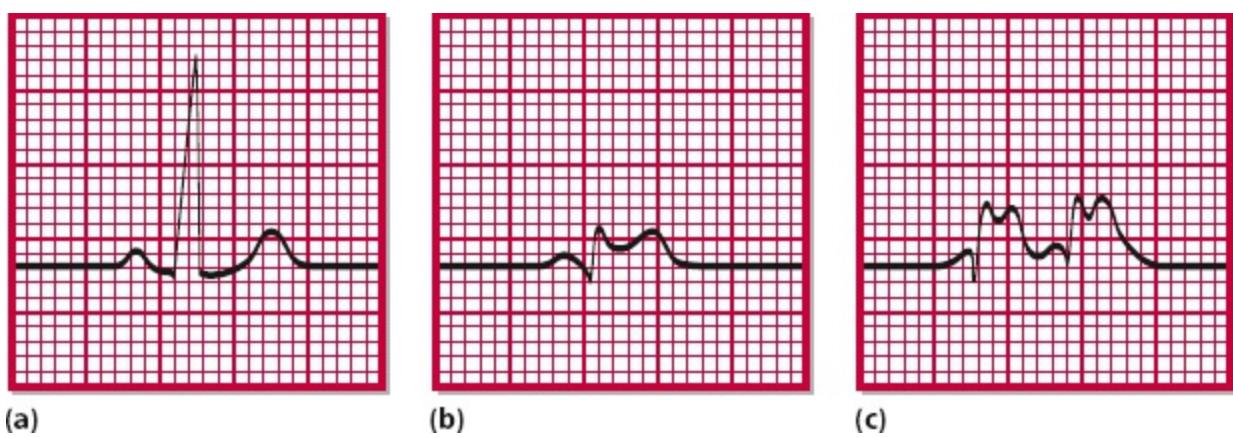


Fig 27.2 ECG após um infarto do miocárdio. (a) ECG normal; (b) 2 horas após dor no peito; (c) 24 horas após o paciente sofrer novo episódio de dor no peito.

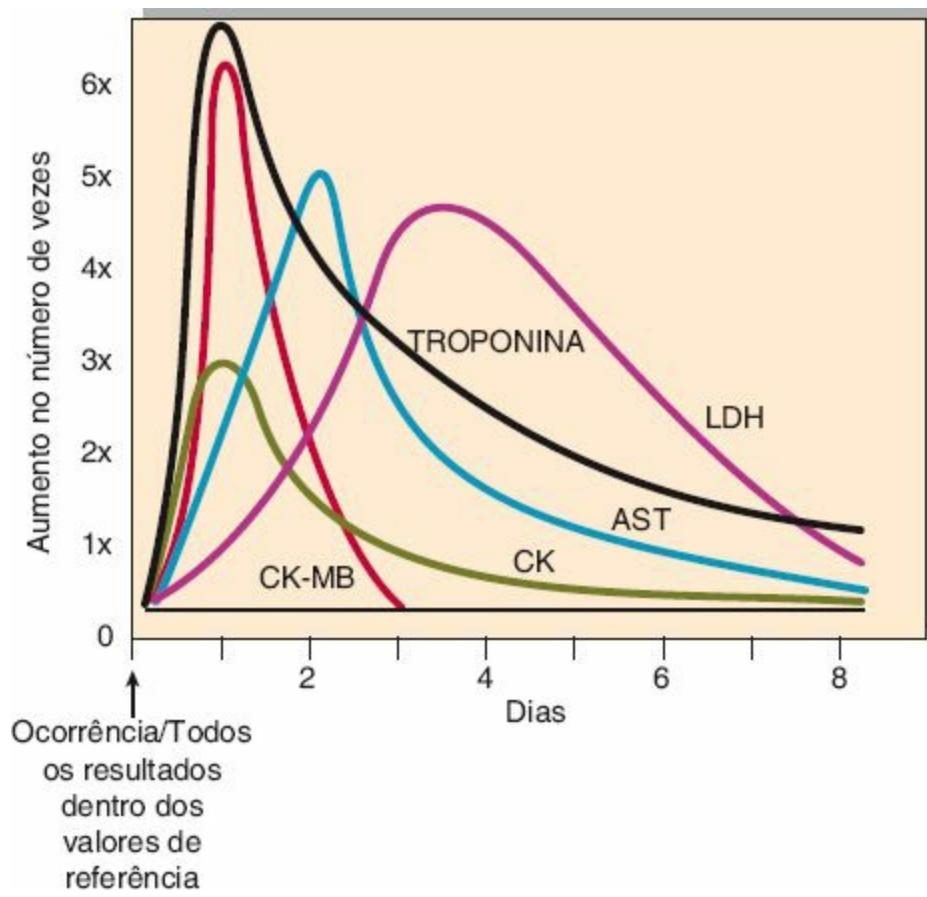


Fig 27.3 Enzimas no soro após um IM não resolvido.

Biomarcadores cardíacos

Quando células miocárdicas morrem, elas se rompem e liberam seu conteúdo. Essa é a base para o papel de todos os biomarcadores cardíacos no diagnóstico de IM. Historicamente, várias enzimas cardíacas têm sido usadas como marcadores (Figura 27.3); entretanto, atualmente, troponinas cardíacas são usadas no diagnóstico de IM. A troponina é um complexo de proteína contrátil composto de três subunidades: C, T e I. As troponinas T e I são cardioespecíficas (portanto, utilizadas no diagnóstico de IM; Tabelas 27.2 e 27.3), ao passo que a troponina C está presente também no músculo esquelético. A concentração de troponinas aumenta em poucas horas após o aparecimento dos sintomas e permanece elevada por 1 ou 2 semanas. Esta característica permite tanto o diagnóstico precoce quanto tardio. A sensibilidade diagnóstica da troponina atinge 100% 12 horas após o aparecimento dos sintomas, ou seja, IM pode ser descartado com confiança quando a troponina não é detectada em uma amostra de sangue coletada 12 ou mais horas após o aparecimento de dor no peito. Dispositivos para a medida de troponina no local de atendimento estão disponíveis, porém esses testes ainda são relativamente caros.

Crucialmente, qualquer elevação nas concentrações de troponina, ou seja,

níveis detectáveis, no sangue, especialmente com os novos ensaios ultrassensíveis, implica grande risco de morbidade ou mortalidade por um evento cardíaco nos próximos 30 a 60 dias. Portanto, sua aplicação tem se estendido desde o diagnóstico de IM até a estratificação do risco e modificação em terapias de ACS. É interessante notar que, embora troponinas sejam consideradas marcadores específicos de ACS, elas podem aumentar também em outras patologias cardiovasculares, como miocardites, embolia pulmonar e derrame ou em condições não cardíacas como sepses graves.

Tabela 27.2 Potenciais aplicações da quantificação de troponina

- Diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IM)
- Prognóstico de síndrome coronária aguda
- Diagnóstico de peroperatório IM (quando há coexistência de dano no músculo esquelético)
- Monitoramento de terapia trombolítica
- Identificação de pacientes que irão responder a intervenções, p. ex. heparinas, antagonistas da glicoproteína IIb/IIa de plaqueta, angioplastia

Tabela 27.3 Troponinas T e I

	Troponina T	Troponina I
Peso molecular	37 kDa	22,5 kDa
Natureza da proteína	Estrutural	Catalítica
Cinética de liberação	Bifásica	Único pico
Duração da elevação	Mais de 14 dias	5 a 7 dias
Número de ensaios	Um	Vários
Ontogenia	Pode ser expressa no músculo esquelético do útero	Expressa apenas no miocárdio



Nota clínica

A característica clássica de um IM é a esmagadora dor no peito que se irradia para o braço esquerdo. Porém, nem todos os pacientes com IM apresentam esse sintoma. Além das variantes existentes para a dor do tipo angina, sabe-se que uma proporção considerável de IM ocorre "silenciosamente", sendo, consequentemente, detectados por ECG e/ou marcadores cardíacos.

Em um estudo cardíaco realizado na Europa, 2% dos homens de meia-idade apresentaram evidências bem definidas em ECG de prévios IM não identificados anteriormente.

Caso clínico 21

Um homem de 52 anos de idade se apresentou no Departamento de Acidentes e Emergência

com forte dor no peito, a qual já estava instalada há uma hora. Ele já havia sido atendido com dores no peito e tinha um histórico de angina por esforço ocorrido há dois anos.

● **Quais testes bioquímicos específicos você poderia requerer do laboratório?**

Comentário na p. 166.

Infarto do miocárdio

- Um novo diagnóstico universal de infarto do miocárdio (IM) tem sido adotado.
- As enzimas cardíacas usadas historicamente como marcadores foram creatina quinase, aspartato aminotransferase e lactato desidrogenase.
- As troponinas cardíacas são consideradas marcadores muito específicos no diagnóstico de IAM e no monitoramento de ACS, porém elas podem estar aumentadas em outras patologias cardiovasculares e em condições não cardíacas, como sepse grave.
- O diagnóstico precoce de IM é de suma importância, uma vez que permite que o tratamento seja iniciado de imediato.
- O achado de alta concentração de CK no soro, usualmente, não é compatível com IAM e pode apontar para um diagnóstico alternativo como rabdomiólise (colapso do músculo esquelético).

28 Testes de função hepática

Introdução

O fígado desempenha um papel importante na homeostase de proteínas, carboidratos e lipídeos ([Figura 28.1](#)). As vias metabólicas da glicólise, o ciclo de Krebs, a síntese e degradação de aminoácidos e o processo de fosforilação oxidativa ocorrem todos nos hepatócitos, os quais são bem abastecidos de mitocôndrias. O fígado contém um extensivo sistema reticuloendotelial para síntese e degradação de células do sangue. Células hepáticas metabolizam, detoxificam e excretam componentes endógenos e exógenos. A excreção de produtos solúveis finais do metabolismo de nutrientes e toxinas, e de auxiliares digestivos como os ácidos biliares, ocorre na árvore biliar.

Testes de função hepática

O termo “testes de função hepática” (LFTs) é uma denominação imprópria. LFTs são medidas de componentes do sangue que simplesmente fornecem pistas sobre a existência, a extensão e o tipo de lesão no fígado. Esses testes não acessam quantitativamente a capacidade do fígado de desempenhar as funções descritas anteriormente. Usualmente, LFTs irão prover resultados sobre bilirrubina, aminotransferase e fosfatase alcalina em uma amostra de soro. O conhecimento sobre a concentração de albumina sérica também pode ser de algum valor para a investigação de doença hepática. Essas investigações bioquímicas podem ajudar a diferenciar as seguintes situações:

- obstrução do trato biliar
- dano hepatocelular agudo
- doença hepática crônica.

A concentração de bilirrubina sérica e a atividade de fosfatase alcalina sérica são indicadores de colestase, um bloqueio do fluxo biliar; o primeiro também é um marcador de doenças do parênquima hepático. Também é importante notar que em caso de dano grave ao fígado a distinção entre marcadores coleostáticos e parenquimais é menos confiável, ou seja, a atividade sérica de todas as enzimas está sujeita a aumentar. A concentração de albumina sérica é uma medida grosseira da capacidade sintética do fígado, e o tempo de protrombina é preferido

em detrimento dela (veja adiante).

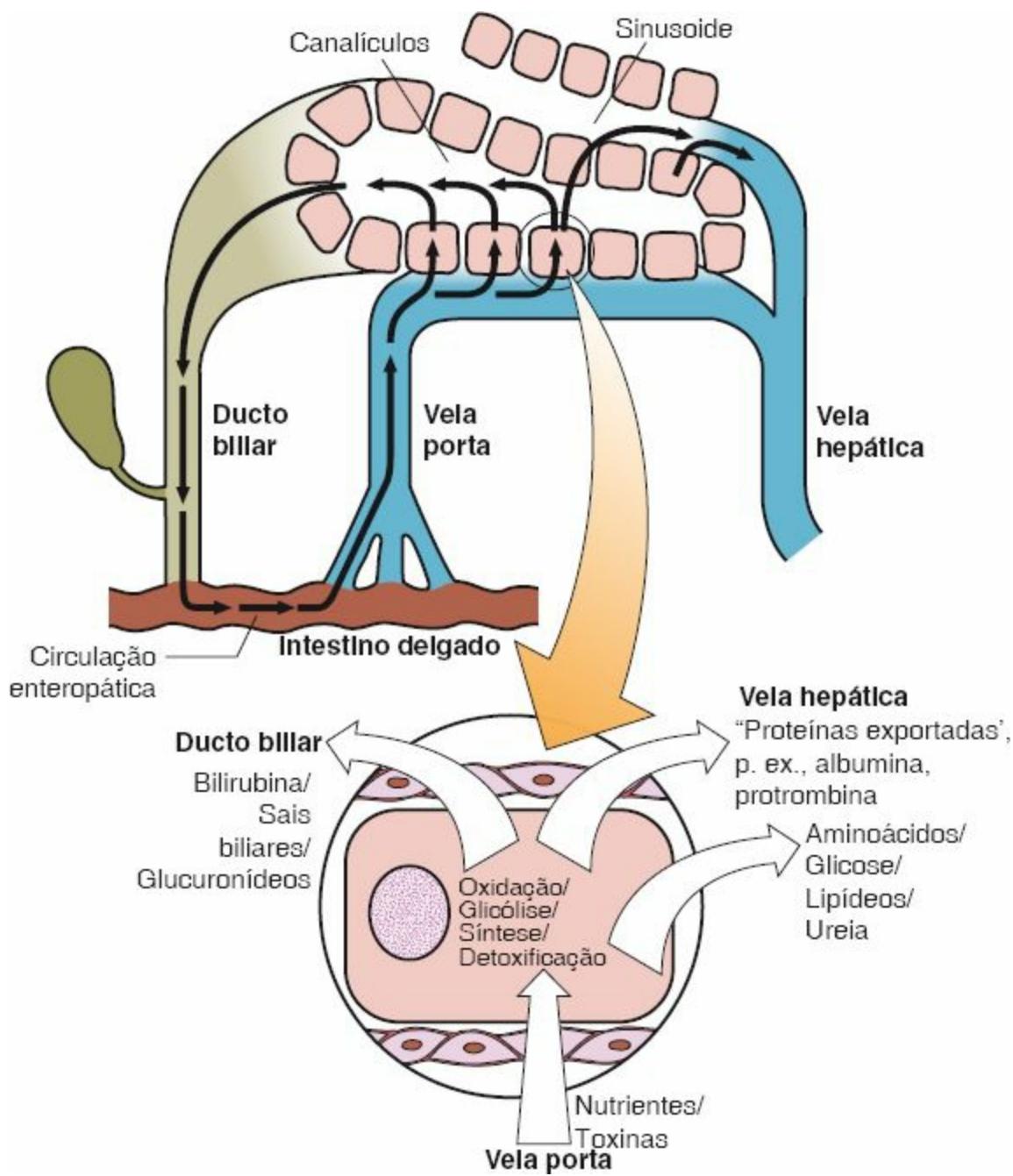


Fig 28.1 Funções do fígado.

Bilirrubina

A bilirrubina é derivada do heme, uma protoporfirina que contém ferro e é encontrada principalmente na hemoglobina (Figura 28.2). Um adulto produz, normalmente, cerca de 450 µmol de bilirrubina diariamente. Ela é insolúvel em água e é transportada no sangue quase totalmente ligada à albumina. A bilirrubina é captada pelas células hepáticas e conjugada para formar mono e diglucoronídeos, os quais são muito mais solúveis em água do que a bilirrubina não conjugada. A bilirrubina conjugada é excretada na bile. A bile normal contém

25% de bilirrubina conjugada com monoglucoronídeo e 75% conjugada com diglucoronídeo, além de traços de bilirrubina não conjugada. Os principais constituintes funcionais da bile são os sais biliares, os quais estão envolvidos na digestão e absorção de gordura a partir do intestino delgado. As concentrações de sais biliares séricos são índices mais sensíveis da função de transporte hepática do que a quantificação de bilirrubina total.

No terminal do íleo e cólon os conjugados de bilirrubina são atacados por bactérias para formar um grupo de componentes conhecidos coletivamente como *estercobilinogênio*, cuja maior parte é excretada nas fezes. Alguns são absorvidos e eventualmente re-excretados do corpo por meio da bile (circulação enteropática). Pequenas quantidades desses tetrapirrolos são encontradas na urina, na qual são conhecidos como *urobilinogênio*.

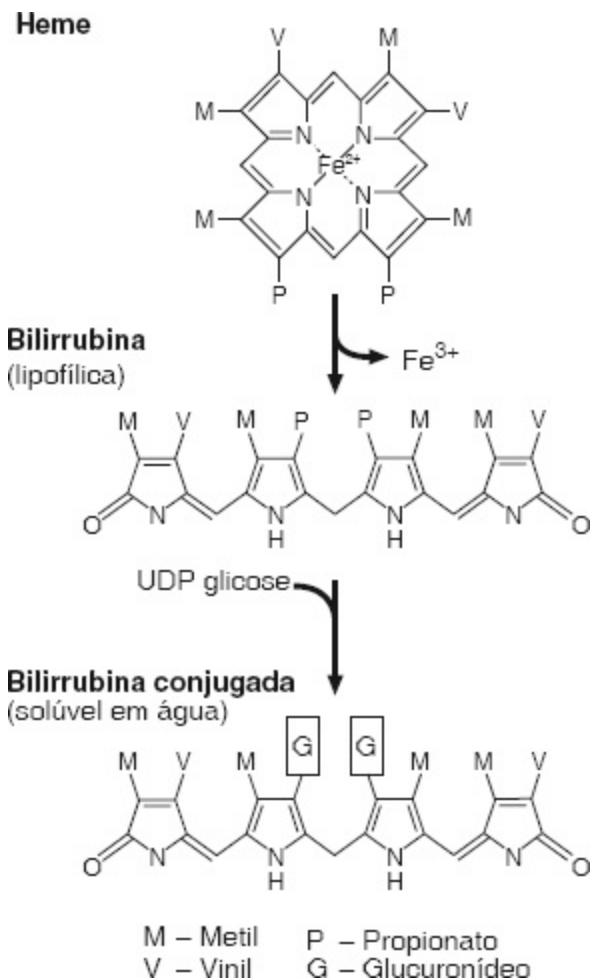


Fig 28.2 Estrutura da bilirrubina e da bilirrubina conjugada.

Se o trato biliar ficar bloqueado, a bilirrubina não será excretada e sua concentração sérica aumentará. Neste caso, o paciente torna-se bilioso ou atacado de icterícia. O paciente bilioso é descrito posteriormente nas páginas 58-59.

As aminotransferases (AST e ALT)

As atividades de duas aminotransferases, AST e ALT, são amplamente usadas na prática clínica como um índice sensível, embora não específico, de dano agudo aos hepatócitos independentemente de sua etiologia. Causas de dano hepático incluem hepatites, independentemente do agente, e lesão por toxicidade, as quais podem acompanhar qualquer um dos grandes insultos ao fígado, incluindo a ingestão excessiva de drogas (*overdose*). Dano agudo ao fígado dado por choque, hipóxia grave e insuficiência cardíaca aguda também é observado (pp. 60-61).

Fosfatase alcalina

O aumento na atividade de fosfatase alcalina na doença hepática é resultado da maior síntese da enzima pelas células que revestem os canalículos biliares, usualmente em resposta à colesterol, a qual pode ser intra ou extra-hepática. A colesterol, ainda que de curta duração, resulta em um aumento na atividade enzimática de pelo menos duas vezes em relação ao intervalo de referência. Alta atividade de fosfatase alcalina pode também ocorrer em doenças de infiltração hepática, quando lesões que ocupam espaço, como tumores, estão presentes. Este processo também ocorre na cirrose.

O fígado não é a única fonte de atividade de fosfatase alcalina. Quantidades substanciais dessa enzima estão presentes nos ossos, intestino delgado, placenta e rins. No sangue normal, a atividade de fosfatase alcalina é derivada principalmente dos ossos e fígado, com pequenas quantidades provenientes do intestino. As isoenzimas do fígado e ossos podem ser separadas por eletroforese. A fosfatase alcalina placentária aparece no sangue materno no terceiro trimestre de gravidez. Algumas vezes, a causa do aumento da atividade de fosfatase alcalina no sangue não é conhecida de imediato. Entretanto, uma elevada concentração de γ GT (veja a seguir) poderia sugerir que o fígado é a fonte do aumento de fosfatase alcalina.

Gama-glutamiltranspeptidase (γ GT)

A γ GT é uma enzima microsomal amplamente distribuída nos tecidos, incluindo o fígado e os túbulos renais. A atividade da γ GT é observada sempre que há colesterol, sendo um índice muito sensível de doença hepática. A atividade da γ GT também é afetada pela ingestão de álcool, mesmo que não haja doença hepática reconhecida. Álcool e drogas como a fenitoína induzem a atividade da enzima. No dano hepático agudo, mudanças na atividade de γ GT são paralelas às observadas para aminotransferases.

Proteínas plasmáticas

A albumina é o principal produto do fígado. Ela tem meia-vida longa no plasma

(aproximadamente 20 dias), e, portanto, quedas nas concentrações de albumina demoram a ocorrer quando há redução súbita da síntese. A hipoalbuminemia é uma característica de doença hepática crônica avançada, podendo também ocorrer em dano hepático agudo grave.

A concentração total de globulina sérica é algumas vezes utilizada como uma medida grosseira da gravidade da doença hepática.

A alfa-fetoproteína (AFP) é sintetizada no fígado do feto. Em adultos normais, ela está presente em baixas concentrações no plasma (<3 kU/L). A medida de AFP é de valia para investigação de carcinoma hepatocelular no qual as concentrações séricas estejam aumentadas em 80-90% dos casos. A AFP também é usada como um marcador de tumores de células germinativas (pp. 140-141)

Outras proteínas, como α_1 -antitripsina e ceruloplasmina, são mensuradas no diagnóstico de doenças específicas que afetam o fígado (p. 61).

Tempo de protrombina

O tempo de protrombina, uma medida da atividade de certos fatores produzidos pelo fígado, é usado algumas vezes como um indicador da função hepática de síntese. A protrombina tem meia-vida curta e pode ser um indicador precoce da redução de síntese hepática.



Nota clínica

Técnicas de diagnóstico por imagem são tão importantes quanto os testes bioquímicos na investigação de doença no fígado. A seta na Figura 28.3 mostra uma área de captação defectiva de isótopo, indicando a presença de metástase hepática em um paciente com câncer disseminado.



Fig 28.3 Cintilografia do fígado.

Caso clínico 22

Uma mulher de 60 anos de idade, com histórico de carcinoma mamário tratado por mastectomia há 3 anos, está atualmente sofrendo de mal-estar e dor nos ossos. Os testes bioquímicos mostraram que os valores de fluidos e eletrólitos, proteína total, albumina e cálcio estavam normais. Os resultados de LFTs foram:

Bilirrubina $\mu\text{mol}/$	AST	ALT	Fosfatase alcalina U/L	γGT
7	33	38	890	32

- **Avalie esses resultados e sugira um diagnóstico.**

Comentários na p. 166.

Testes de função do fígado

- Uma requisição de LFTs irá trazer geralmente resultados para bilirrubina, aminotransferase e fosfatase alcalina.
- O surgimento de atividades de aminotransferases (AST e ALT) indica dano hepatocelular.
- Aumento nas concentrações de bilirrubina e fosfatase alcalina indica a presença de colestase, um bloqueio no fluxo de bile.
- O uso de LFTs em série é mais importante no acompanhamento do progresso ou resolução da doença no fígado.
- A medida de γ -glutamiltranspeptidase pode indicar indução enzimática hepatocelular causada pelo uso de drogas ou álcool.

29 Icterícia

Icterícia é uma descoloração amarela da pele ou esclera (Figura 29.1). Esta condição é causada pela presença de bilirrubina no plasma e usualmente não é detectada até que a concentração de bilirrubina atinja valores acima de 50 µmol/L. Normalmente, a concentração de bilirrubina no plasma está abaixo de 21 µmol/L.

A bilirrubina é derivada do grupo prostético tetrapirrolo, encontrado na hemoglobina e nos citocromos. Ela é normalmente conjugada com ácido glucurônico de modo a tornar-se mais solúvel e ser excretada na bile (Figura 29.2). Existem pelo menos três motivos pelos quais os níveis de bilirrubina aumentam no sangue (Figura 29.3).

- *Hemólise*. O aumento da degradação de hemoglobina leva a aumento na produção de bilirrubina, o que sobrecarrega o mecanismo de conjugação.
- *Falha no mecanismo de conjugação dentro do hepatócito*.
- *Obstrução no sistema biliar*.

Ambas as formas, conjugada e não conjugada, da bilirrubina podem ser encontradas no plasma. A bilirrubina conjugada é solúvel em água. A bilirrubina não conjugada não é solúvel em água e liga-se à albumina, a partir da qual pode ser transferida para outras proteínas, como aquelas localizadas nas membranas celulares. A bilirrubina é neurotóxica, e se seus níveis aumentarem muito em recém-nascidos poderá ocorrer dano cerebral irreversível.

Testes bioquímicos

Os metabólitos originários da bilirrubina são os responsáveis pela coloração marrom das fezes. Se a bilirrubina não atingir o intestino, as fezes irão apresentar coloração pálida. No intestino, a bilirrubina é metabolizada por bactérias para produzir estercobilinogênio. Este é parcialmente reabsorvido e reexcretado na urina como urinobilinogênio, e pode ser detectado com um teste bioquímico simples. Quando altos níveis de bilirrubina conjugada são excretados, a urina pode ter uma coloração laranja forte, particularmente se deixada em repouso.

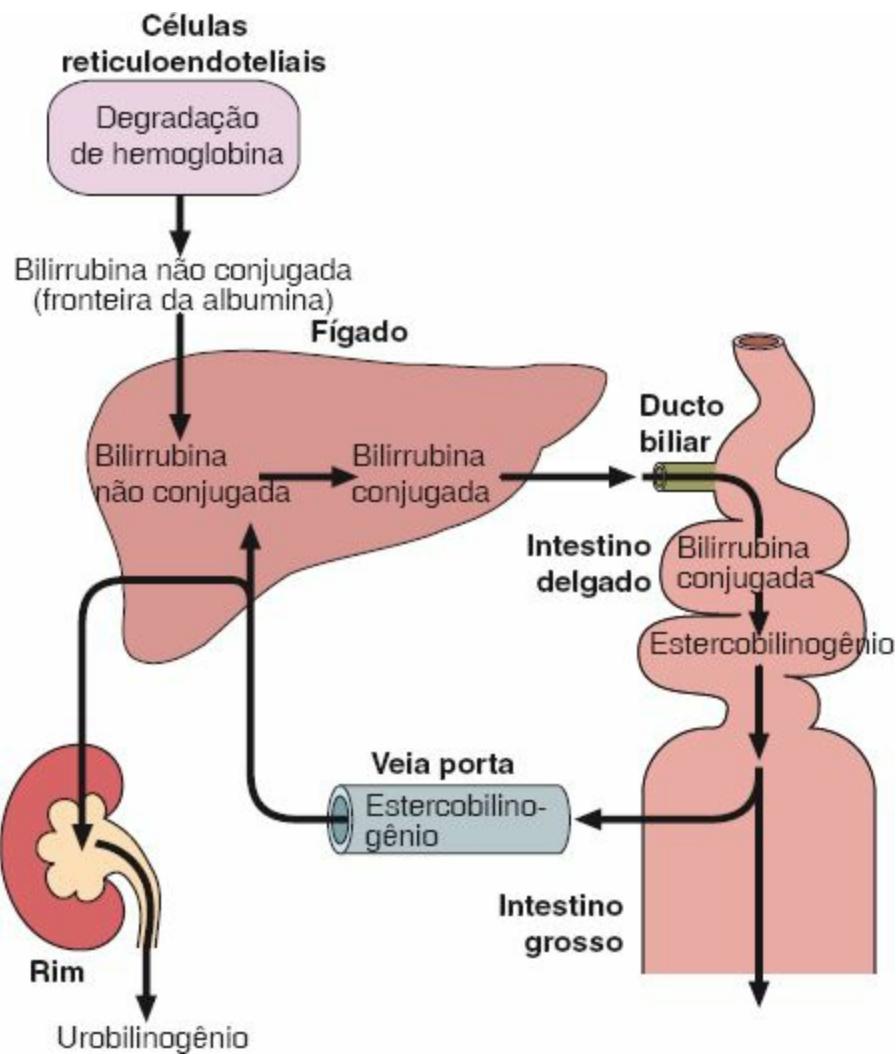


Fig 29.2 Metabolismo da bilirrubina.

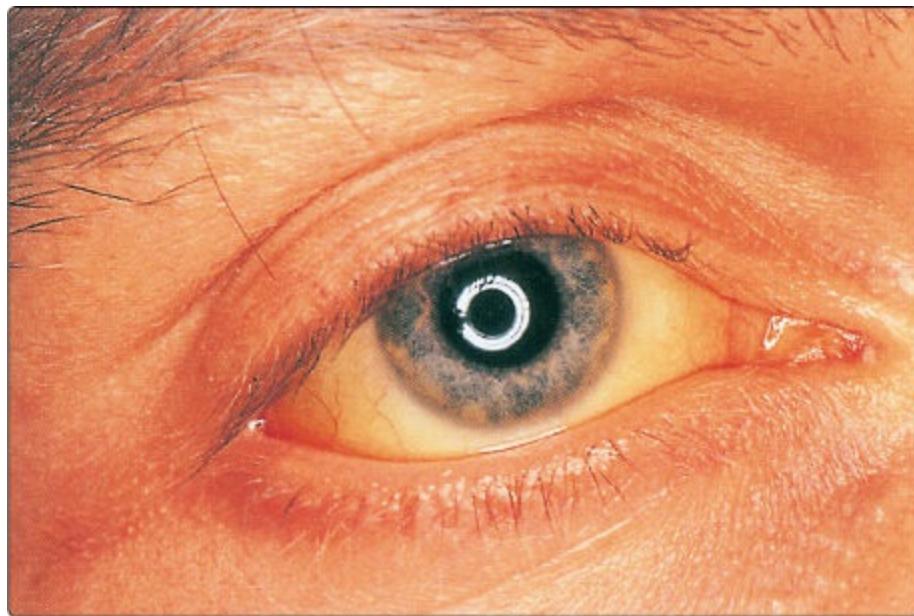


Fig 29.1 Icterícia na esclera do olho.

A combinação das observações de fezes pálidas e urina escura é característica de obstrução extra-hepática do trato biliar. Essa situação é frequentemente

revertida com cirurgia, sendo conhecida como “icterícia cirúrgica”.

Diagnóstico diferencial

A icterícia pode ser uma consequência de hemólise, colestase ou dano hepatocelular. As causas e características dessas condições são resumidas na [Figura 29.3](#) e na [Tabela 29.1](#). Adicionalmente, existem desordens hereditárias no metabolismo de bilirrubina. A doença de Gilbert é a mais comum dentre elas e causa hiperbilirrubinemia não conjugada leve, devido à captação defectiva de bilirrubina pelo fígado. Nessa condição, os níveis de bilirrubina aumentam rapidamente.

Hemólise

O aumento na produção de bilirrubina causado por hemólise leva predominantemente a uma hiperbilirrubinemia não conjugada. Essa condição, em combinação com a função imatura do fígado, é comumente encontrada em bebês. O aumento rápido de bilirrubina em recém-nascidos deve ser cuidadosamente monitorado, uma vez que pode levar a dano cerebral (*kernicterus*). Se a concentração atingir 200 µmol/L, deverá ser usada fototerapia a fim de degradar a molécula na pele e reduzir seu nível. Se a concentração aumentar acima de 300 µmol/L, transfusão de troca poderá ser necessária.

Obstrução biliar extra-hepática

Cálculos biliares podem bloquear, parcial ou completamente, o ducto biliar, sendo este bloqueio conhecido como obstrução extra-hepática. Se o bloqueio for completo, as concentrações tanto de bilirrubina quanto de fosfatase alcalina irão elevar-se. Neste caso, haverá muito pouco ou nenhum urobilinogênio na urina e as fezes estarão com coloração pálida. Quando a obstrução é removida, as fezes retomam a coloração e a urina torna-se positiva para urobilinogênio. Se o bloqueio for apenas parcial, a concentração de fosfatase alcalina poderá apresentar-se alta, ao mesmo tempo que a bilirrubina sérica poderá estar dentro do intervalo de referência. Este é um cenário clássico de um neoplasma secundário isolado no fígado, perturbando parcialmente a árvore biliar. O funcionamento normal de parte do fígado é suficiente para o processamento e secreção de bilirrubina. Os níveis de fosfatase alcalina liberada no soro irão refletir o nível de obstrução. É mais difícil diagnosticar a obstrução biliar intra-hepática do que a obstrução extra-hepática. Os canalículos biliares podem tornar-se obstruídos em decorrência de cirrose, câncer no fígado ou infecção. Esta condição leva a um aumento na concentração de bilirrubina conjugada no soro.

Tabela 29.1 Diagnóstico laboratorial diferencial de icterícia

	Hemólise	Colestase	Dano hepatocelular
Características	<ul style="list-style-type: none"> ■ Concentração variável de bilirrubina ■ Ausência de bilirrubina na urina ■ Reticulocitose ■ Hemoglobina ↓ ■ Haptoglobina ↓ ■ ↑ LDH (possivelmente) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bilirrubina muito elevada ↑↑↑ ■ Bilirrubina na urina ■ Fosfatase alcalina com níveis, geralmente, >33 acima dos limites de referência ■ AST, ALT + LDH, em geral, modestamente ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ AST + ALT ↑↑ ■ Bilirrubina ↑ tardivamente ■ Bilirrubina na urina ■ Fosfatase alcalina ↑ tardivamente

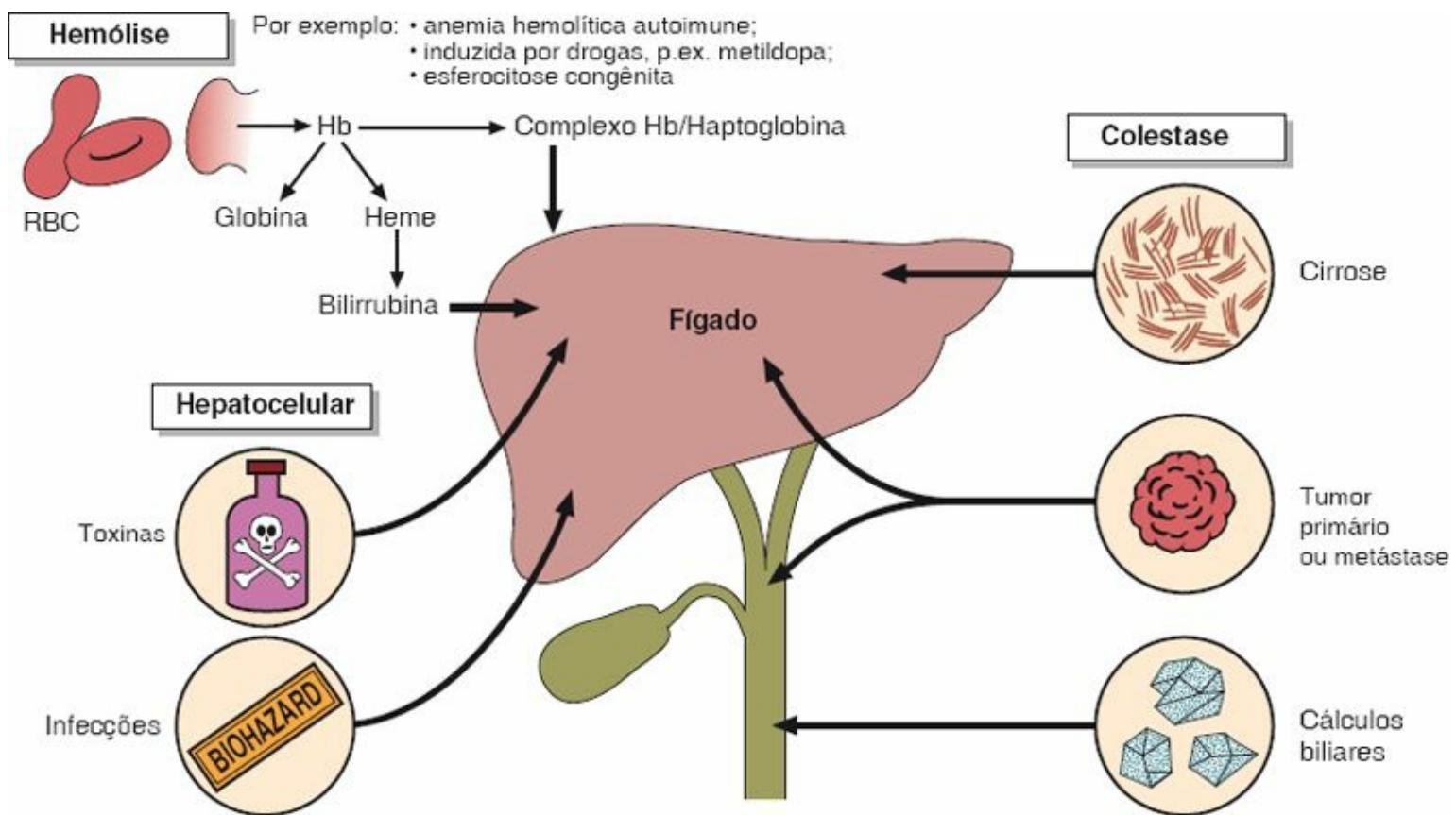


Fig 29.3 Causas de icterícia



Nota clínica

O escaneamento de TC é uma ferramenta de valor inestimável para a investigação de icterícia no paciente. Os ductos biliares dilatados (seta) são claramente visíveis no escaneamento de TC de um paciente com icterícia obstrutiva extra-hepática proveniente de um carcinoma na cabeça do pâncreas (Figura 29.4).

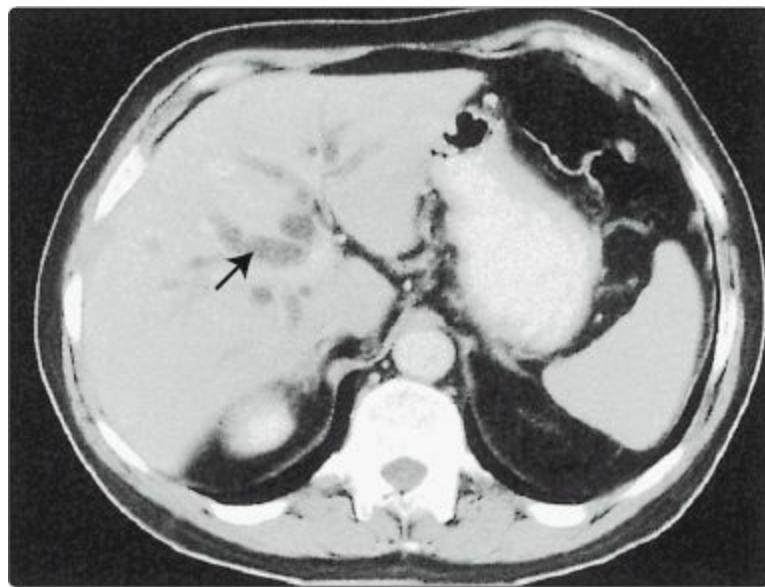


Fig 29.4 Escaneamento de TC do fígado e da vesícula biliar.

Dano hepatocelular

A obstrução pode ocorrer como uma consequência de dano nos hepatócitos causado por infecção ou toxinas, ao invés de advir de dano no trato biliar. A causa mais comum de icterícia vista em adultos são hepatites virais e intoxicação por paracetamol. Nesses casos, não apenas os níveis de bilirrubina e fosfatase alcalina estão aumentados, mas também os níveis de AST e ALT, indicando dano hepatocelular.

Caso clínico 23

Um homem de 65 anos de idade saiu de uma cirurgia GP com visível icterícia que ele relatou estar piorando com relação à cor. Ele não sentia dor, mas relatou perda de peso e coloração pálida nas fezes. Ele ingeria bebida alcoólica moderadamente e não havia realizado nenhuma terapia com drogas. Os resultados de LFTs foram:

Bilirrubina µmol/L	AST U/L	ALT U/L	Fosfatase alcalina U/L
250	87	92	850

- Qual é o diagnóstico diferencial?
- Que outras investigações poderiam auxiliar no diagnóstico?
Comentário na p. 166.

- A ocorrência de icterícia indica que existe uma elevada concentração de bilirrubina no plasma.
- Em neonatos, é importante determinar a concentração de bilirrubina total e conjugada para direcionar o diagnóstico e decidir o tratamento.
- Em adultos, a causa mais comum de icterícia é obstrução, e sua ocorrência é confirmada pela elevação concomitante dos níveis de bilirrubina e fosfatase alcalina.

30 Doença hepática

Doença hepática aguda

O dano hepático agudo ocorre por uma das seguintes razões:

- intoxicação (ou envenenamento)
- infecção
- perfusão inadequada.

Investigação

Marcadores bioquímicos de doença hepática como AST e ALT irão indicar dano no hepatócito. Níveis elevados de bilirrubina e de fosfatase alcalina no soro indicam a presença de colestase. O progresso da doença ou da recuperação pode ser acompanhado por LFTs sequenciais.

Intoxicação

As intoxicações que atingem o fígado documentadas em maior número são por paracetamol e tetracloreto de carbono. Esses compostos são metabolizados em pequenas quantidades no fígado intacto, porém, quando presentes em altas concentrações produzem elevada quantidade de metabólitos tóxicos, levando à destruição de hepatócitos e massiva liberação de enzimas. A capacidade hepática de suportar um dano é reduzida se adicionalmente houver ingestão de álcool, má nutrição ou outra doença crônica.

Algumas toxinas vegetais e fúngicas podem também causar dano catastrófico e fatal ao fígado em um intervalo de 48 horas ([Figura 30.1](#)).

Um terceiro grupo de toxinas é aquele que causa insuficiência hepática aguda apenas em alguns indivíduos susceptíveis. Exemplos importantes dessas toxinas incluem o valproato de sódio, um anticonvulsivo que causa toxicidade em algumas crianças e o halotano, um agente anestésico.

Infecção no fígado

Tanto bactérias quanto vírus podem causar hepatite infecciosa, a qual é

responsável por muitas mortes no mundo. As hepatite A, B e C são as mais comuns.

Efeito

O dano hepático agudo pode progredir de três maneiras:

- será resolvido, como ocorre na maioria dos casos;
- evoluirá para insuficiência hepática aguda;
- levará a um dano hepático crônico.

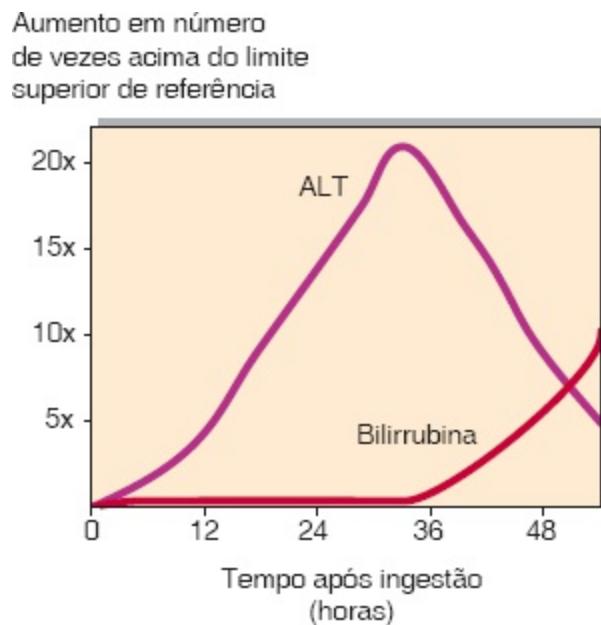


Fig 30.1 Perfil de LFTs após ingestão de *Amanita phalloides* (uma espécie de cogumelo altamente venenosa).

Insuficiência hepática

A maior emergência médica é a insuficiência hepática aguda, uma vez que falhas nas complexas funções metabólicas do fígado não podem ser compensadas por nenhum outro órgão. Em casos graves, grande parte do cenário bioquímico é perturbado. Ocorre desbalanço de eletrólitos e as concentrações de sódio e cálcio podem cair. Podem surgir graves desordens metabólicas ácido-base e hipoglicemias.

A insuficiência hepática pode ocasionar insuficiência renal advinda da exposição dos glomérulos a toxinas normalmente metabolizadas no fígado. Pode ocorrer aumento nos níveis sanguíneos de amônia como consequência da falha em metabolizá-la a ureia. O perfil de anormalidades encontradas na insuficiência hepática é mostrado na Figura 30.2.

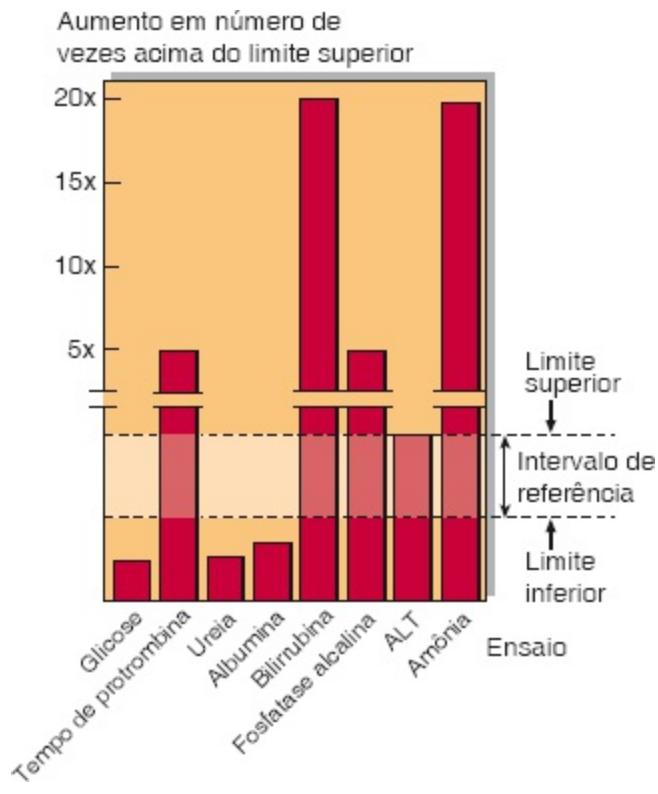


Fig 30.2 Achados laboratoriais na insuficiência hepática.

Em casos de dano hepatocelular agudo, a síntese de albumina é reduzida ou cessa, levando eventualmente à hipoalbuminemia e ao desenvolvimento de edema e/ou ascites. A falha na síntese de fatores de coagulação também leva a uma maior tendência a hemorragias ou, em casos graves, à coagulação intravascular.

A recuperação de um dano hepatocelular agudo pode levar algumas semanas, durante as quais o monitoramento de LFTs é útil na detecção de recaídas e prognóstico auxiliar.

Doença hepática crônica

Há três formas de dano crônico no fígado:

- esteatose hepática alcoólica
- hepatite crônica ativa
- cirrose biliar primária.

Caso clínico 24

Uma mulher de 49 anos de idade participou de sua GP com um histórico de oito dias de anorexia, náusea e sintomas de gripe. Ela relatou que sua urina estava com cor escura nos últimos dois dias. O exame físico mostrou sensibilidade no quadrante superior direito do abdome. Os resultados de LFTs foram:

Bilirrubina µmol/	AST U/L	ALT U/L	Fosfatase alcalina	γGT U/L	Proteína total g/L	Albumina g/L
63	936	2.700	410	312	68	42

- Comente esses resultados

- Qual é o diagnóstico diferencial?

Comentário na p. 166.

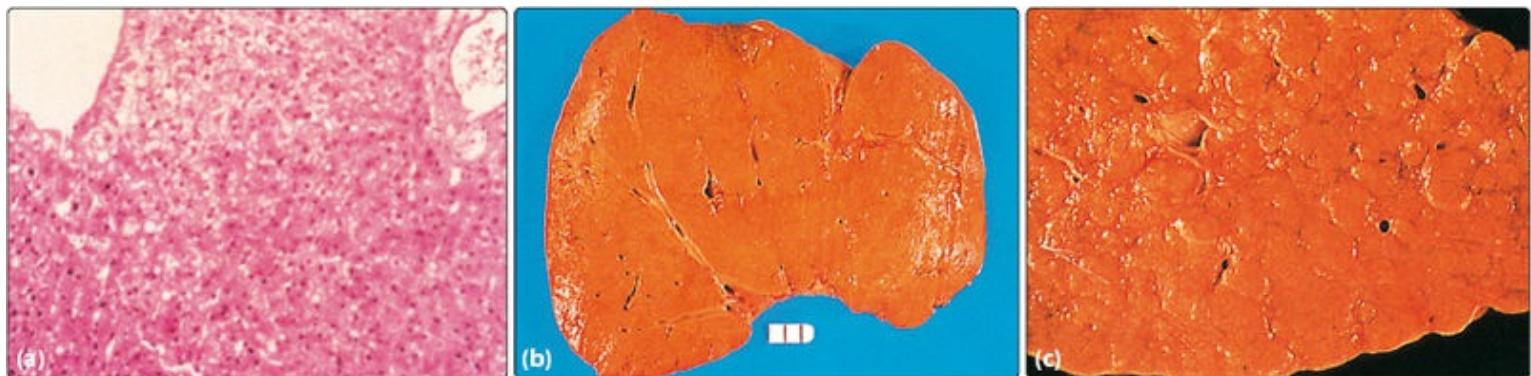


Fig 30.3 **Aparência do fígado normal e doente.** (a) Histologia do fígado normal. (b) Fígado com esteatose. (c) Fígado com cirrose.

Todas estas condições podem progredir para a cirrose, uma doença caracterizada por extensiva fibrose hepática. Fibrose é a formação de tecido cicatricial, resultando em desorganização da arquitetura do fígado e em contração do mesmo ([Figura 30.3](#)).

Etiologia

Cirrose é o estágio terminal de dano hepático crônico e somente ocasionalmente segue um curso agudo. Os casos mais comuns de cirrose são:

- ingestão crônica excessiva de álcool
- hepatite viral (particularmente hepatite B)
- doença autoimune.

A cirrose não é reversível, embora em alcoólatras o estágio anterior, a esteatose hepática crônica, pode responder positivamente à abstinência de álcool. Por razões ainda desconhecidas, apenas 30% dos alcoólatras progressam para a cirrose.

Características clínicas

Não existem bons indicadores bioquímicos para os estágios iniciais e estáveis da cirrose, os quais podem durar muitos anos. Nos estágios terminais, as características são:

- desenvolvimento de icterícia
- Encefalopatia, que pode estar relacionada a toxinas não removidas do plasma
- ascites (p. 128)
- tendência hemorrágica
- insuficiência hepática terminal

Apesar de sua aparência macro e microscópica, o fígado com cirrose tem uma reserva funcional. A maior queixa durante a cirrose pode ser a dificuldade em lidar com os alimentos, especialmente com refeições gordurosas. Pacientes com cirrose têm reduzida capacidade de metabolizar drogas. Alguns pacientes com cirrose sofrem coceira, advinda do rompimento da estrutura biliar e subsequente falha na secreção dos sais biliares, os quais se acumulam na pele. A resposta imunológica de pacientes com cirrose pode estar reduzida, levando a uma aumentada susceptibilidade à infecção.

Casos não usuais de cirrose

A cirrose pode se desenvolver em crianças como resultado da deficiência de α_1 -antitripsina ou doença de Wilson, e em adultos em decorrência de hemocromatose. A deficiência de α_1 -antitripsina pode ser detectada em recém-nascidos nos quais a icterícia tenha sido prolongada por algumas semanas. Em alguns casos, essa condição progride para uma cirrose juvenil. Hemocromatose é um distúrbio de absorção de ferro, associado à deposição de ferro nos hepatócitos e em outros tecidos, a qual pode levar à insuficiência hepática. O diagnóstico é realizado pela medida de ferro, transferritina e ferritina no soro (p. 115). A doença de Wilson é um distúrbio hereditário do metabolismo de cobre que causa falha na excreção de cobre, baixas concentrações de caerulo-plasmina e deposição de cobre no fígado e em outros tecidos (p. 117). Cirrose pode também ocorrer após a ingestão de alcaloides pirrolizidínicos, como os encontrados em alguns chás de ervas.

Outros problemas hepáticos

O fígado é um sítio comum de metástase secundária para uma grande variedade de tumores, e a icterícia pode ser a primeira indicação da presença de câncer em

alguns pacientes.

O hepatoma primário está associado a uma série de condições como cirrose ou hepatite, embora alguns carcinógenos, como aflatoxinas produzidas por fungos que infectam alguns gêneros alimentícios, possam ser identificados. A alfafetoproteína é um marcador útil de tumores hepáticos primários (pp. 140-141).



Nota clínica

A biópsia do fígado é uma alternativa definitiva para se realizar um diagnóstico específico. Antes de se realizar uma tentativa de biópsia, é essencial que o estado satisfatório de coagulação do sangue do paciente seja confirmado.

Doença hepática

- Dano hepático agudo pode ser causado por choque, toxinas ou infecção.
- O monitoramento bioquímico de doença hepática é realizado por medidas sequenciais de aminotransferases, bilirrubina e fosfatase alcalina.
- Em casos de dano hepático agudo, geralmente há obstrução intra-hepática e dano hepatocelular.
- Casos graves de dano hepático agudo podem progredir para insuficiência hepatocelular.
- Cirrose é o estado final resultante de dano hepático agudo e crônico, assim como de uma série de doenças metabólicas e autoimunes.
- Testes bioquímicos podem ser de pequeno valor para um diagnóstico específico. Biópsia do fígado é frequentemente mais útil.

31 Metabolismo de glicose e diabetes melito

Os carboidratos da dieta são digeridos no trato gastrointestinal a simples monossacarídeos, os quais são, então, absorvidos. A digestão do amido gera glicose diretamente, ao passo que a frutose (proveniente da sacarose da dieta) e a galactose (proveniente da lactose da dieta) são absorvidas e, posteriormente, convertidas em glicose no fígado. Glicose é a moeda de carboidrato do corpo. A [Figura 31.1](#) apresenta os diferentes processos metabólicos que afetam a concentração sanguínea de glicose. Os níveis de glicose são, como sempre, o resultado do balanço entre entrada e saída, síntese e catabolismo.

Insulina

Insulina é o principal hormônio que afeta os níveis de glicose no sangue, e o entendimento de suas ações é um pré-requisito importante para se estudar diabetes melito. A insulina é uma pequena proteína sintetizada nas células beta das ilhotas de Langerhans, no pâncreas. Ela age por meio de receptores de membrana e seus principais tecidos-alvo são o fígado, o músculo e o tecido adiposo.

A insulina sinaliza o estado alimentar. Ela ativa as vias e processos envolvidos na captação e estocagem de combustíveis metabólicos, e inibe as vias envolvidas na degradação de combustíveis ([Figura 31.2](#)). Deve-se notar que a maior parte dos tecidos do corpo não é capaz de captar glicose na ausência de insulina.

Os efeitos da insulina são antagonizados por outros hormônios, como, por exemplo, glucagon, adrenalina, glicocorticoides e hormônios de crescimento. Estes hormônios são algumas vezes chamados de hormônios de estresse, e isso explica porque alguns pacientes internados em hospitais frequentemente têm os níveis de glicose sanguínea aumentados.

Diabetes melito

Diabetes melito é a desordem endócrina mais comumente encontrada na prática clínica. Pode ser definida como uma síndrome caracterizada por hiperglicemia proveniente de resistência à insulina, ou, então, absoluta ou relativa falta de insulina.

O diabetes melito primário é geralmente classificado em tipos 1 ou 2. Estas

entidades clínicas diferem em epidemiologia, características clínicas e patofisiologia. As características contrastantes do diabetes melito tipos 1 e 2 são mostradas na [Tabela 31.1](#).

O diabetes melito secundária pode ocorrer como resultado de doença pancreática, doenças endócrinas, como a síndrome de Cushing, terapia com drogas, e, raramente, anormalidades nos receptores de insulina.

Diabetes melito tipo 1

Diabetes tipo 1 é encontrado em aproximadamente 15% de todos os pacientes diabéticos. Ele pode ocorrer em qualquer idade, porém é mais comum em jovens, com um pico de incidência entre nove e 14 anos de idade. A absoluta falta de insulina é a consequência da destruição autoimune das células beta produtoras do hormônio. Pode existir um fator ambiental precipitante, como uma infecção viral. A presença de anticorpos que reconhecem as ilhotas, no soro, prediz o futuro desenvolvimento deste tipo de diabetes.

Diabetes melito tipo 2

Diabetes tipo 2 responde por aproximadamente 85% de todos os pacientes diabéticos e pode ocorrer em qualquer idade. Ele é mais comum entre 40 e 80 anos, mas atualmente está sendo relatado em populações de adolescentes e crianças. No diabetes tipo 2, ocorre resistência dos tecidos periféricos à ação da insulina, de modo que os níveis de insulina podem apresentar-se normais ou elevados e, ainda assim, persistirem os sintomas. Obesidade é a característica clínica mais comumente associada a este tipo de diabetes.

Carboidratos

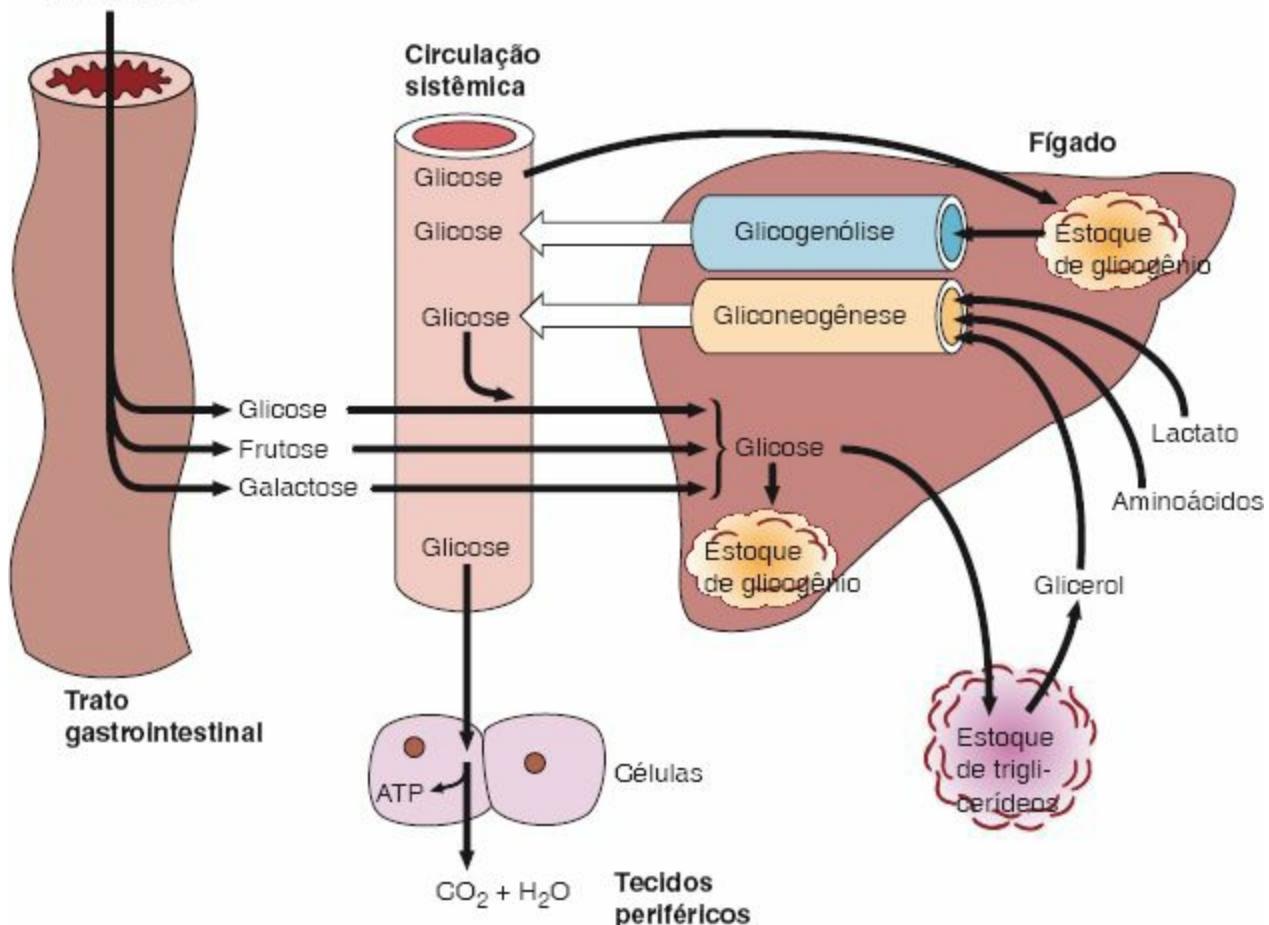


Fig 31.1 Homeostase de glicose.

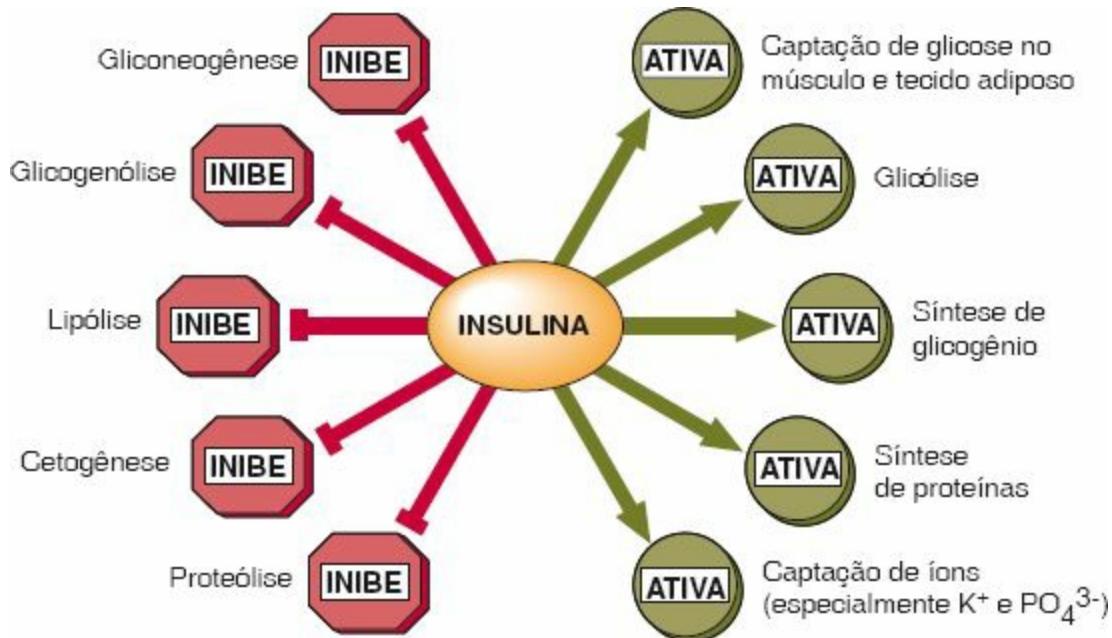


Fig 31.2 As ações da insulina.

Tabela 31.1 Diabetes melito tipo 1 X Diabetes melito tipo 2

Principais características	Tipo 1	Tipo 2
Epidemiologia		

Frequência no norte da Europa	0,02-0,04%	1-3%
Predominância	Norte-europeus Caucasianos	Mundialmente distribuída Menor prevalência em áreas rurais de países em desenvolvimento
Características clínicas		
Idade	<30 anos	>40 anos
Peso	Baixo/normal	Aumentado
Início	Rápido	Devagar
Cetose	Comum	Sob estresse
Insulina endógena	Baixa/ausente	Presente, porém insuficiente
Associações de HLA	Sim	Não
Anticorpos contra células da ilhota	Sim	Não
Patofisiologia		
Etiologia	Destrução autoimune das células pancreáticas	Impedimento na secreção de insulina e resistência à insulina
Associações genéticas	Poligênica	Forte
Fatores ambientais	Vírus e toxinas estão envolvidos	Obesidade, sedentarismo

Complicações tardias do diabetes melito

O diabetes melito não é caracterizado apenas pela presença de hiperglicemia, mas também pela ocorrência de outras complicações tardias:

- *Microangiopatia* é caracterizada por anormalidades nas paredes de pequenos vasos sanguíneos, sendo sua característica mais proeminente o espessamento da membrana basal. Está associada com descontrole glicêmico.
- *Retinopatia* pode levar à cegueira, devido à hemorragia advinda da proliferação de vasos na retina, e maculopatia, como resultado de exsudatos dos vasos ou edema afetando a mácula (Fig 31.3).
- *Nefropatia* leva, em última instância, à insuficiência renal. Nos estágios iniciais, há hiperfunção dos rins, associada com uma aumentada GRF, aumento do tamanho glomerular e microalbuminúria (p. 35). Nos estágios tardios, há aumentada proteinúria e um declínio marcante na função renal, resultando em uremia.
- *Neuropatia* pode tornar-se evidente por diarreia, hipotensão postural, impotência, bexiga neurogênica e úlceras neuropáticas nos pés, advindas da microangiopatia dos vasos sanguíneos nervosos e do metabolismo anormal de

glicose nas células nervosas.

- *Macroangiopatia* (ou *aterosclerose acelerada*), levando à doença coronária prematura. O exato mecanismo por trás deste processo não é claro, embora a hiperinsulinemia (compensatória), associada à resistência à insulina e o diabetes tipo 2, possam desempenhar um papel-chave. Certamente, a dislipidemia vista nestes pacientes (aumento de triglicerídeos, redução no colesterol-HDL e um aumento, ainda que pequeno, no LDL denso) é considerada altamente aterogênica.
- Aproximadamente 60% dos pacientes de diabetes morrem de doença vascular e 35% de doença coronária. Cegueira e insuficiência renal crônica são, respectivamente, 25 e 17 vezes mais comuns em pacientes diabéticos do que nos demais. Existem evidências crescentes de que o controle glicêmico rígido pode retardar o aparecimento dessas sequelas.

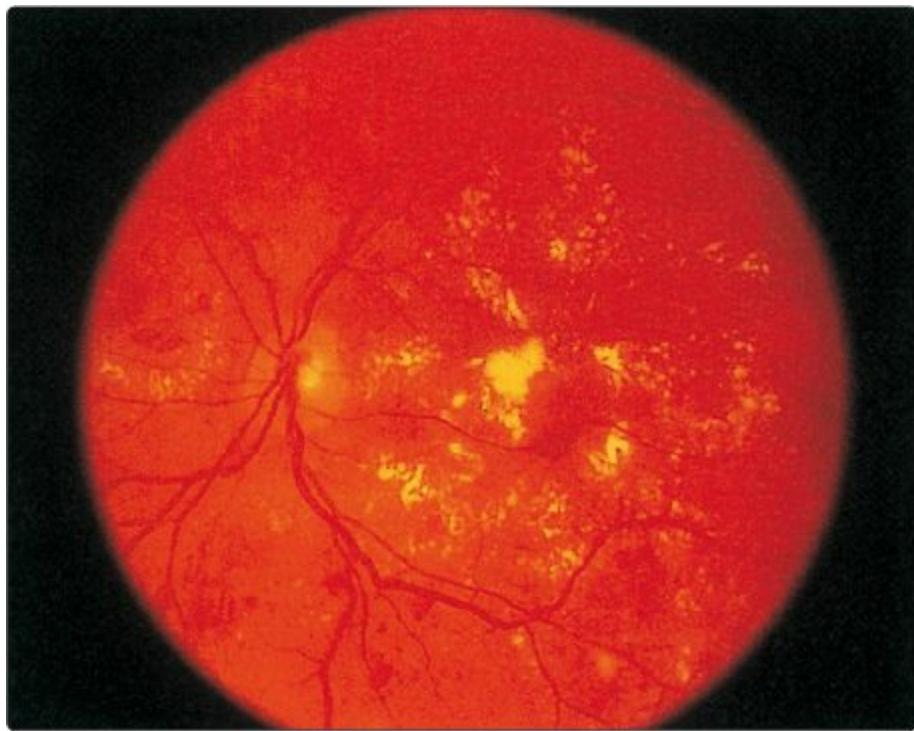


Fig 31.3 **Retinopatia diabética.**



Nota clínica

Os sintomas clínicos de hiperglicemia incluem poliúria, polidipsia, cansaço, perda de peso, prurido vulvar e balanitis. Esses sintomas são comuns em ambos os diabetes tipos 1 e 2, porém são mais pronunciados no tipo 1. É importante lembrar que pacientes com diabetes tipo 2 podem ser completamente assintomáticos.

Metabolismo de glicose e diabetes melito

- Glicose é a moeda de carboidrato do corpo e, todos os outros carboidratos são convertidos em glicose após a digestão e absorção.
- Insulina controla os níveis de glicose no sangue por promover a estocagem de combustíveis metabólicos.
- Diabetes melito é caracterizada por hiperglicemia, absoluta ou relativa falta de insulina e complicações tardias.
- Diabetes melito tipo 1 é causado por uma completa falta de insulina e é mais comum em jovens.
- Diabetes melito tipo 2 responde por 85% dos casos de diabetes e pode ocorrer em qualquer idade.
- Complicações tardias do diabetes melito são resultado de micro e macroangiopatias.

32 Diagnóstico e monitoramento de diabetes melito

O diagnóstico de diabetes melito deve ser realizado cuidadosamente uma vez que tem consequências médico-sociais de longo alcance. Uma variedade de testes bioquímicos é usada em associação com avaliação clínica tanto para o diagnóstico inicial desta condição quanto para o monitoramento de longo prazo dos pacientes.

Glicose sanguínea

O diagnóstico e o monitoramento do diabetes continuam centrados em torno da glicose. Duas medidas são amplamente realizadas: medida direta da glicose e de hemoglobina glicada, uma forma modificada da hemoglobina cuja concentração é proporcional à prevalência de altas concentrações de glicose por um período de tempo. Deve estar claro na seção de "Metabolismo de glicose e diabetes melito" (pp. 62-63), entretanto, que, embora muitas das características do diabetes estejam relacionadas com a hiper ou hipoglicemia, o diabetes é, patologicamente, uma desordem metabólica muito mais ampla.

Diagnóstico de diabetes melito

O diagnóstico formal de diabetes melito requer pelo menos uma análise de sangue. Uma amostra de jejum é preferível, porém, quando isso não é viável, uma amostra aleatória é aceitável. Se o diagnóstico não é claro a partir de uma amostra em jejum ou aleatória, um teste formal de mudança oral de glicose (teste de tolerância à glicose) pode ser requerido.

Critérios para o diagnóstico

Os critérios atuais da Organização Mundial de Saúde (OMS) para o diagnóstico de diabetes melito são apresentados na [Tabela 32.1](#). Os números apresentados aplicam-se às concentrações encontradas no plasma venoso; valores ligeiramente diferentes (não mostrados) aplicam-se a amostras inteiras de sangue ou a amostras de capilares. A glicose é rotineiramente medida em amostras de sangue que tenham sido coletadas em tubos contendo fluoreto, um inibidor de glicólise. Por causa da necessidade, por vezes, de se obter resultados rápidos sobre a glicemia, e com o amplamente distribuído automonitoramento dentre os

pacientes diabéticos, a glicose sanguínea pode também ser avaliada fora do laboratório, utilizando-se dispositivos como aquele apresentado na [Figura 32.1](#). O jejum e o critério de 2 horas definem níveis similares de glicemia acima dos quais os riscos de complicações diabéticas aumentam substancialmente.

Glicemia de jejum

Valores de glicemia de jejum $\geq 7,0$ mmol/L são considerados como diagnóstico de diabetes se sintomas de hiperglicemia estão presentes ou não. O paciente deve estar em jejum por pelo menos uma noite (10 horas). Se o resultado cai entre 6,0-6,9 mmol/L, diz-se que o paciente está com alteração da glicemia de jejum (veja a seguir). A interpretação dos resultados da glicemia de jejum é apresentada na [Tabela 32.1](#).

Outras medidas de glicose

Dois outros testes são ainda amplamente utilizados, embora seu papel no diagnóstico de diabetes seja cada vez mais periférico. O primeiro é a *medida aleatória de glicose* no sangue, frequentemente realizado de maneira oportuna, principalmente se o paciente tem sintomas de hiperglicemia (osmótica) como sede, frequência e poliuria. Um resultado $\geq 11,0$ mmol/L requer confirmação com glicemia de jejum. O segundo é o *teste de tolerância oral à glicose* ([Figura 32.2](#)). Esse teste era feito frequentemente quando o diagnóstico permanecia confuso mesmo depois de se repetir a medida de glicose, isto é, havia resultados discrepantes para a glicemia de jejum e a glicemia aleatória. Como o nome sugere, o paciente consome uma dose de glicose oral, com a glicemia medida no início do teste (de jejum) e duas horas depois. O teste de tolerância oral à glicose é difícil de ser padronizado, e o procedimento correto é raramente seguido. Esse teste não é mais amplamente defendido para o diagnóstico de diabetes. Entretanto, os critérios de diagnóstico de diabetes e de anomalia na tolerância à glicose baseados no teste de tolerância oral a glicose são incluídos na [Tabela 32.1](#), a título de completeza.



Fig 32.1 Dispositivo para teste de glicemia .

Tabela 32.1 Critérios para o diagnóstico de diabetes melito

Glicemia de jejum		
Não diabético	Anomalia na glicemia de jejum	Diabetes
< 6,0	6,0–6,9	≥7,0
Teste de tolerância à glicose		
	Jejum	2 horas
Anomalia de tolerância à glicose	<7,0	7,8–11,0
Diabetes	≥7,0	≥11,1

Todos os números se referem às concentrações de glicose (mmol/L) no plasma venoso.

Anomalia na tolerância à glicose e anomalia na glicemia de jejum

Anomalia na glicemia de jejum (IFG) e anomalia na tolerância à glicose (IGT) são categorias intermediárias de glicemia que se aproximam do diagnóstico de diabetes, mas elas indicam um risco mais elevado de desenvolvimento de diabetes. IGT pode ser diagnosticada apenas após um teste de tolerância oral à glicose. Os riscos associados ao IGT (isto é, o risco de desenvolvimento de diabetes) são bem definidos e têm sido caracterizados durante muitos anos. Em contraste, IFG é diagnosticado por um simples teste em jejum. Sua existência como categoria de diagnóstico surgiu em 1997, a partir de uma recomendação da Associação Americana de Diabetes de que o teste de tolerância à glicose fosse

abandonado em detrimento de amostras de jejum (esta recomendação não foi adotada pela OMS quando da atualização, em 1999, dos seus critérios de 1985). Os critérios para IFG são arbitrários e os riscos associados são menos definidos que aqueles associados à IGT.

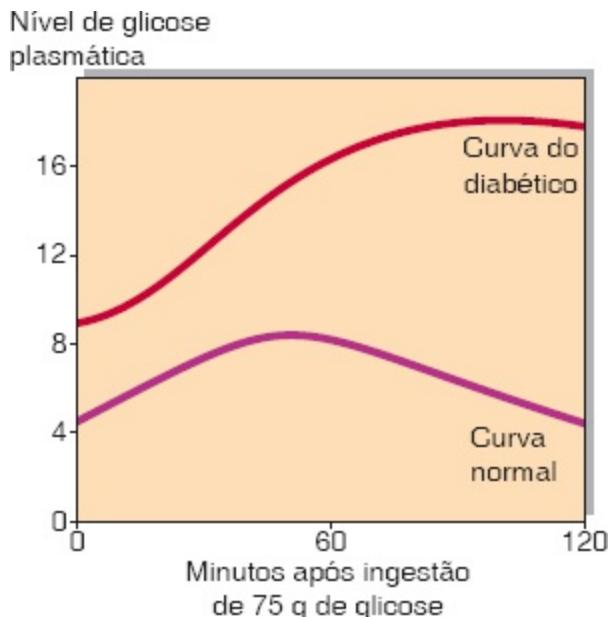


Fig 32.2 Níveis plasmáticos de glicose após dose oral de glicose em indivíduo normal e diabético.

Monitoramento de diabetes

Hemoglobina glicada

Hiperglicemia leva à ligação não enzimática de glicose a uma variedade de proteínas (glicação), a qual é praticamente irreversível sob condições fisiológicas, sendo a concentração de proteínas glicadas um reflexo dos níveis médios de glicose no sangue durante a vida da proteína.

Hemoglobina glicada ($\text{HbA}_{1\text{c}}$) reflete a média glicêmica de dois meses anteriores à sua medida. A concentração de $\text{HbA}_{1\text{c}}$ é medida em mols de hemoglobina glicada por mols de hemoglobina total (mmol/mmol). Embora haja desacordo quanto à concentração ótima exata, ela varia provavelmente em torno de 50mmol/ mmol. A $\text{HbA}_{1\text{c}}$ é amplamente usada na clínica diabética e como primeira providência para completar a informação trazida pela única ou por várias medidas de glicose no sangue. Resultados espúrios podem ser obtidos por vezes em pacientes com anomalias hereditárias na estrutura de hemoglobina (hemoglobinopatias).



Nota clínica

O livro de resultados de glicose mantido por pacientes com diabetes tipo 1 que realizam monitoramento doméstico parecem, à primeira vista, mostrar um bom e consistente controle da glicemia. Isso pode nem sempre ser verdade. O clínico deve determinar o verdadeiro nível de controle com questionamentos e avaliações de HbA_{1c} periódicas.

Caso clínico 25

Um homem de 52 anos de idade está realizando seu teste geral de sangue como parte de sua avaliação de rotina de risco cardiovascular. Foi requerido que ele estivesse em jejum. A concentração de glicose encontrada no sangue foi 7,1 mmol/L.

- O que você faz em seguida? *Comentário na p. 166.*

Tabela 32.2 **Prós e contras do uso da medida de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) para o diagnóstico de diabetes melito**

Prós	Contras
O paciente não precisa jejuar	HbA _{1c} tem menor sensibilidade relativa no diagnóstico de diabetes
HbA _{1c} está intimamente associada a complicações crônicas do diabetes, ao contrário da glicose de jejum	HbA _{1c} não está intimamente associada com doenças cardiovasculares como medições de glicose pós-prandial, isto é, glicemia de 2 horas
A estabilidade pré-analítica da HbA _{1c} é maior que aquela da glicose	HbA _{1c} é inconfiável em condições em que a renovação de células vermelhas está aumentada, por exemplo: anemia crônica, hemólise, hemoglobinopatias
Uso do mesmo marcador para diagnóstico e monitoramento mais “transparente”	Padronização de HbA _{1c} não é tão boa quanto aquela de glicose

Questões atuais no diagnóstico de diabetes

Existem razões crescentes para o uso de medidas de hemoglobina glicada para o diagnóstico de diabetes e para o monitoramento da glicemia. Uma das razões para isto é que os pacientes não precisam jejuar para se medir a hemoglobina glicada, enquanto precisam jejuar para as medidas baseadas em glicose (afora a medida de glicose aleatória). Entretanto, essa proposta é controversa; algumas questões giram em torno da confiança e sensibilidade da medida de HbA_{1c}. Muitas organizações de diabetes no mundo estão começando a recomendar que a medida de HbA_{1c} seja pelo menos considerada um potencial método para o diagnóstico de diabetes. Alguns dos prós e contras do uso de HbA_{1c} para o diagnóstico de diabetes são summarizados na [Tabela 32.2](#).

Outros

Automonitoramento

Muitos pacientes diabéticos são treinados para monitorar seu próprio controle de diabetes. O teste de urina caseiro é a forma mais simples e pode ser aceitável em pacientes com leve (inicial) diabetes melito tipo 2. Se um monitoramento mais acurado se faz necessário, pacientes podem ser equipados com um monitor de glicose portátil ([Figura 32.1](#)). Isso requer uma amostra de sangue proveniente de uma picada no dedo (uma gota é geralmente a quantidade adequada); o paciente é orientado a variar o tempo de autoteste a fim de obter um cenário completo de seu controle glicêmico.

Glicosúria

A presença ou ausência de glicosúria não tem função para a seleção ou diagnóstico de diabetes. Por razões históricas, muitos exames admissionais e outros exames de saúde incluem teste de glicose na urina, o qual pode revelar diabetes insuspeito. Entretanto, a taxa de falsos negativos é inaceitavelmente alta.

Cetonas na urina ou no sangue

O termo “corpos cetônicos” refere-se à acetona e aos cetoácidos acetoacetato e β -hidroxibutí-rato. Estes são frequentemente encontrados em diabetes não controlado (cetoacidose diabética ou DKA – p. 66). Os corpos cetônicos também são encontrados em sujeitos normais com fome ou jejum, e por vezes em pacientes alcoólatras com baixa ingestão alimentar (cetoacidose alcoólica).

Diagnóstico e monitoramento de diabetes melito

- O diagnóstico de diabetes melito é feito com base nas concentrações de glicose sanguíneas.
- A glicemia de jejum ainda é o diagnóstico de escolha atualmente.
- A hemoglobina glicada é amplamente utilizada para monitorar o controle glicêmico.
- Recentemente, a hemoglobina glicada tem sido defendida como alternativa à glicemia de jejum para o diagnóstico de diabetes; essa escolha ainda é controversa.

33 Cetoacidose diabética

Desenvolvimento da cetoacidose diabética

Cetoacidose diabética (DKA) é considerada uma emergência médica. Todos os distúrbios metabólicos vistos na DKA são consequências diretas ou indiretas da falta de insulina ([Figura 33.1](#)). O reduzido transporte de glicose para os tecidos leva à hiperglicemia, a qual dará origem à glicosúria. O aumento na lipólise leva à superprodução de ácidos graxos, e parte destes é convertida em cetonas, culminando em cetonemia, acidose metabólica e cetonúria. Glicosúria causa diurese, a qual leva a perda de água e eletrólitos – sódio, potássio e cloreto. A desidratação, se severa, produz uremia pré-renal e pode levar a choque hipovolêmico. A acidose metabólica grave é parcialmente compensada pelo aumento na taxa de ventilação (respiração de Kussmaul). Vômitos frequentes também são observados e acentuam a perda de água e eletrólitos. Em suma, o desenvolvimento de DKA contempla uma série de ciclos viciosos que precisam ser quebrados para o restabelecimento do metabolismo normal de carboidratos e lipídeos.

Os fatores mais comuns que podem antecipar o desenvolvimento de DKA são infecção, infarto do miocárdio, trauma ou omissão de insulina.

Tratamento

O tratamento da DKA requer a administração de três agentes:

- **Insulina.** Insulina intravenosa é mais comumente utilizada. Insulina intramuscular é uma alternativa quando uma bomba de infusão não está disponível ou quando o acesso venoso é difícil, como, por exemplo, em crianças pequenas.
- **Fluidos.** Pacientes com DKA geralmente têm menor quantidade de fluidos, sendo essencial expandir sua ECF com solução fisiológica para reestabelecer sua circulação.
- **Potássio.** Apesar de níveis aparentemente normais de potássio sérico, todos os pacientes com DKA possuem depleção no potássio corporal, a qual pode ser grave em alguns casos.

Na maior parte dos casos, a reidratação e aporte de insulina irão corrigir a

acidose metabólica, não havendo indicação de terapia adicional. Entretanto, na maioria dos casos graves, quando a concentração de íons hidrogênio é maior que 100 nmol/L, bicarbonato de sódio IV pode ser indicado.

O tratamento detalhado de cetoacidose diabética é mostrado na [Figura 33.2](#). A importância de bons gráficos de balanço fluídico, como em qualquer série desordem de fluidos e eletrólitos, não deve ser subestimada. O alto aporte de solução fisiológica (0,9%) é realizado até que o déficit de fluidos e eletrólitos do paciente mostre melhora, quando pode ser regredido. A insulina intravenosa é administrada via infusão contínua com o auxílio de uma bomba automática, e o suplemento de potássio é adicionado no regime fluídico. A marca de um bom tratamento de paciente com DKA é o monitoramento clínico e bioquímico constante.

Investigação laboratorial

Inicialmente, a urina (se disponível) deve ser testada quanto à presença de glicose e cetonas, e uma checagem da glicemia deve ser realizada utilizando-se dispositivo de fita. Sangue venoso deve ser enviado ao laboratório para medida plasmática de glicose e sérica de sódio, potássio, cloreto, bicarbonato, ureia e creatinina. Uma amostra de sangue arterial também deve ser tomada para análise de gases no sangue.

Vale destacar a importância da metodologia laboratorial neste processo. A presença de corpos cetônicos no soro interfere na medida de creatinina; neste sentido a creatinina sérica pode estar falsamente elevada no estágio agudo. Valores confiáveis da concentração de creatinina são obtidos apenas depois que a cetonemia diminui.

Por razões ainda não muito claras, a atividade de amilase no soro também é aumentada durante a cetoacidose diabética. A pancreatite deve ser considerada um fator precipitante apenas se há dor abdominal persistente.

A glicemia deve ser monitorada de hora em hora cuidadosamente até atingir valor inferior a 15 mmol/L. As checagens seguintes podem ocorrer em intervalos de duas horas. A glicemia deve ser confirmada por exame laboratorial em intervalos de 2-4 horas. A frequência de monitoramento de gases no sangue depende da severidade da DKA. Em casos graves, essa medida deve ser realizada a cada duas horas durante as primeiras quatro horas. Os níveis séricos de potássio devem ser checados a cada duas horas nas seis primeiras horas, ao passo que a ureia e eletrólitos podem ser medidos em intervalos de quatro horas ([Figura 33.3](#)).

Outras duas formas de descompensação metabólica grave podem ocorrer em

pacientes diabéticos: o coma hiperosmolar não cetônico (HONK) e a acidose láctica. A [Tabela 33.1](#) apresenta as características principais dessas condições em comparação com o quadro de DKA.

Coma hiperosmolar não cetônico (HONK)

Diagnóstico

HONK ocorre principalmente em idosos com diabetes Tipo 2 e se desenvolve relativamente devagar por dias ou semanas. O termo HONK é potencialmente enganoso, assim como DKA, uma vez que a condição exibe alta osmolaridade sérica, porém, esse termo permanece comumente em uso na clínica. Os níveis de insulina nesta condição são suficientes para prevenir a cetose, mas não previnem a hiperglicemias e a diurese osmótica. Dentro os fatores precipitantes pode-se citar: doença grave, desidratação, glicocorticoides, diuréticos, nutrição parenteral, diálise e cirurgia. Os níveis de glicose extremamente altos (acima de 35 mmol/L, e usualmente acima de 50 mmol/L) acompanham severa desidratação, resultando em perda de consciência.

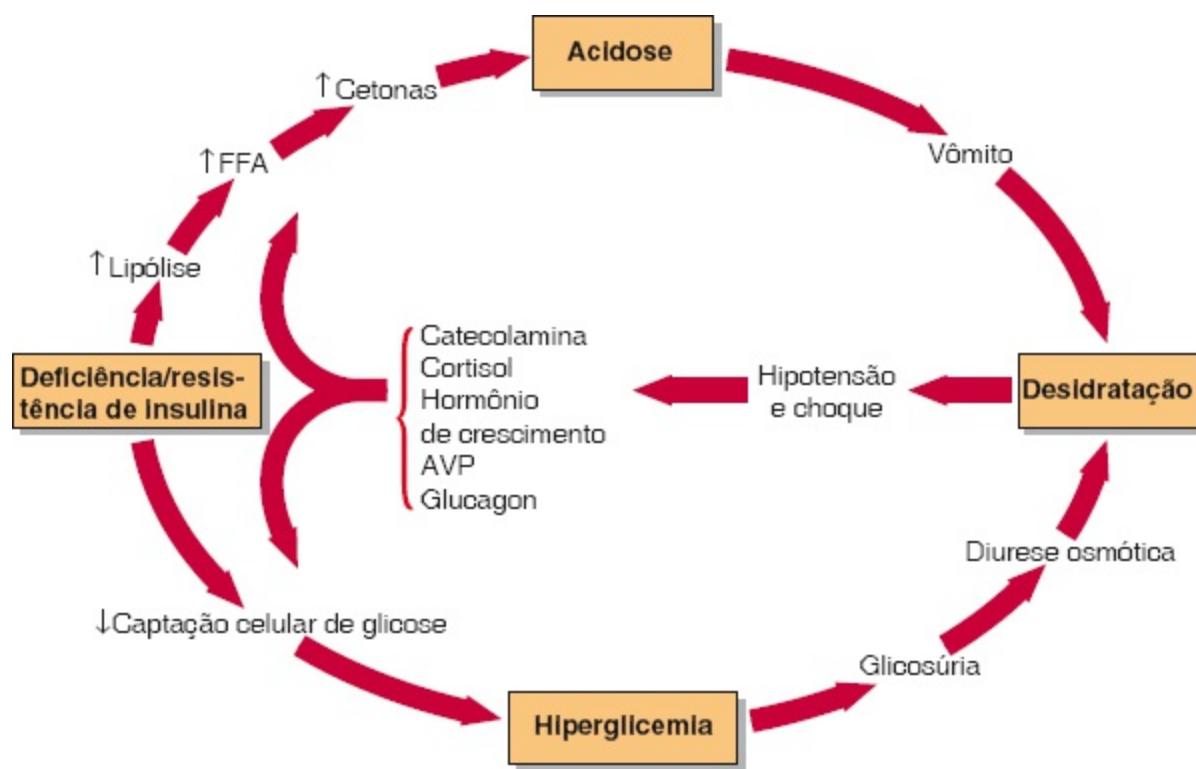


Fig 33.1 Desenvolvimento de cetoacidose diabética.

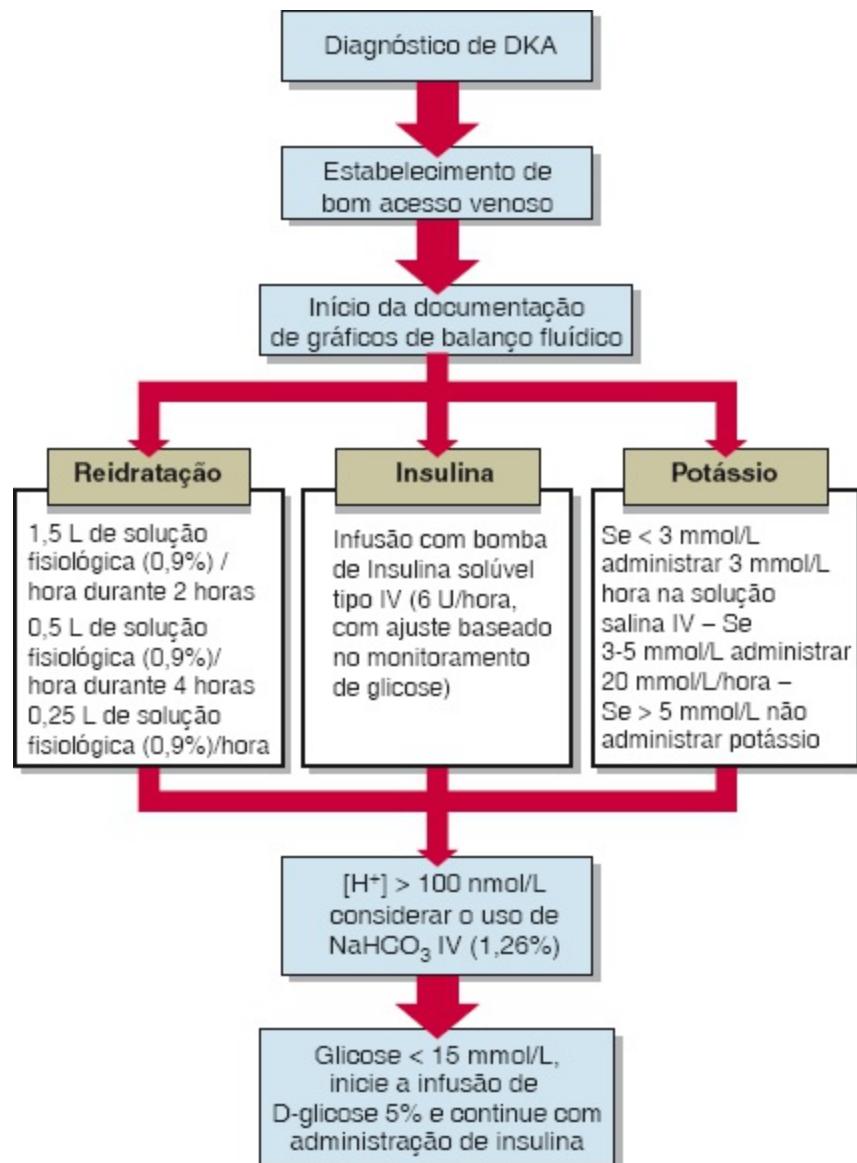


Fig 33.2 Regime de tratamento da cetoacidose diabética.

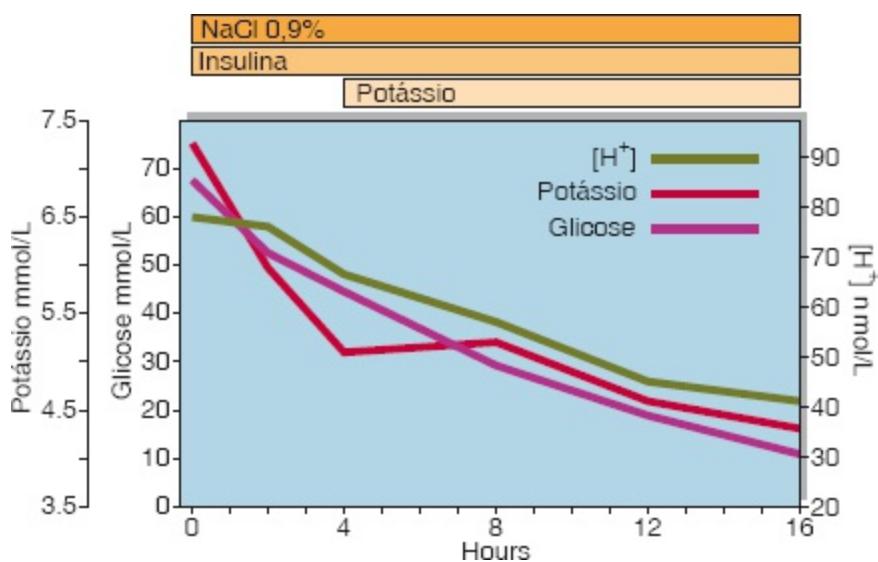


Fig 33.3 Tratamento efetivo de um caso grave de cetoacidose diabética.

Tratamento

O tratamento é similar àquele de DKA, com algumas modificações apresentadas a seguir. A reidratação deve ser feita lentamente de modo a evitar dano neurológico. Solução fisiológica diluída (0,45%) deve ser usada quando os níveis séricos de sódio estão acima de 160 mmol/L. Entretanto, dados recentes mostram que na maioria dos casos solução fisiológica (0,9%) é suficiente. O requerimento de doses de insulina é geralmente menor para o coma HONK do que para DKA. Existe um risco aumentado de tromboembolia e, por isso, é recomendado o uso profilático de heparina.



Nota clínica

Sempre procure por infecções no paciente diabético com DKA, uma vez que este é um fator precipitante comum. Sangue, urina, expectoração e qualquer outro fluido de ferida devem ser enviados para cultura assim que possível e, certamente, antes da administração de antibióticos.

Tabela 33.1 Principais características de três formas de descompensação metabólica no diabetes

Características	Cetoacidose diabética (DKA)	Coma hiperosmolar não cetônico (HONK)	Acidose láctica
Glicose plasmática	Alta	Muito alta	Variável
Cetose	Presente	Ausente	Variável
Acidose	Moderada/severa	Ausente	Severa
Desidratação	Proeminente	Proeminente	Variável
Hiperventilação	Presente	Ausente	Presente

Caso clínico 26

Uma paciente de 22 anos de idade com diabetes veio ao Departamento de Emergência Médica. Ela relatou um histórico de dois dias de vômito e dor abdominal. Ela está sonolenta e com respiração profunda e rápida. Há um cheiro diferente no hálito da paciente.

- Qual é o diagnóstico mais provável?
- Quais testes de rotina você pediria para confirmar o diagnóstico?
- Quais testes laboratoriais você pediria? *Comentário na p. 166.*

Acidose láctica

Diagnóstico

Acidose láctica tipo I ocorre em pessoas com hipóxia e é dada pela produção excessiva de lactato pelos tecidos periféricos. A hipóxia não é uma característica da acidose láctica tipo II, a qual é, provavelmente, causada pelo reduzido metabolismo de lactato no fígado. Ambos os tipos de acidose láctica são caracterizados por uma acidose metabólica extrema ($[H^+]$ acima de 100 nmol/L). Há uma grande lacuna de íons, baixa concentração, ou ausência, de cetonas no sangue e alta concentração de lactato no sangue.

Tratamento

Administração intravenosa de grandes quantidades de bicarbonato de sódio pode ser requerida para corrigir a acidose. Alternativamente, pode-se proceder a uma hemodiálise contra uma solução contendo bicarbonato de sódio.

Cetoacidose diabética

- A cetoacidose diabética surge de um conjunto de desarranjos metabólicos causados pela falta de insulina.
- O tratamento se dá pela administração intravenosa de fluidos, insulina e potássio.
- O bicarbonato de sódio é usado somente nos casos mais graves de DKA.
- Constante monitoramento clínico e bioquímico é necessário para adaptar o protocolo de tratamento às condições do paciente.
- Outros distúrbios severos, menos comuns, do metabolismo de carboidratos são o coma hiperosmolar não cetônico e a acidose láctica.

34 Hipoglicemia

Hipoglicemia é definida como baixa concentração de glicose no sangue. Em geral, crianças e adultos são assintomáticos até que a glicose caia abaixo de 2,2 mmol/L. Avaliação de hipoglicemia depende criticamente da idade do paciente, se o episódio ocorreu em jejum ou estado pós-prandial, e se o paciente tem diabetes. O detalhamento do uso de drogas é importante e deve incluir, não apenas medicamentos prescritos, como também possíveis superdoses e preparações alternativas.

Efeitos clínicos

A hipoglicemia geralmente leva à supressão da secreção de insulina, a um aumento na secreção de catecolamina e à estimulação de glucagon, cortisol e hormônio de crescimento. A onda de catecolamina geralmente é responsável pelos sinais e sintomas da hipoglicemia, isto é, sudorese, tremor, taquicardia, assim como fraqueza, nervosismo e náuseas. A hipoglicemia reduz o suprimento de glicose para o cérebro e os sintomas de perda cognitiva devem sempre ser investigados, uma vez que reflete a neuroglicopenia. Estes sintomas incluem: confusão, baixa concentração, indiferença e, em casos mais severos, convulsão e coma. Os efeitos clínicos da hipoglicemia são sumarizados na [Figura 34.1](#).

Avaliação

O diagnóstico de hipoglicemia é estabelecido quando três critérios (tríade de Whipple) são satisfeitos.

- Há sintomas consistentes com hipoglicemia.
- Há confirmação laboratorial de hipoglicemia.
- Os sintomas são aliviados pela administração de glicose.

Como um estágio preliminar da avaliação, os pacientes podem ser equipados com dispositivos móveis de medida glicêmica e orientados a realizar o teste quando ocorrerem episódios sintomáticos. Pode ser necessário antecipar esses sintomas, por exemplo, realizando-se jejum prolongado. Se uma amostra de sangue é coletada para análise durante um episódio sintomático, *uma amostra adicional deve ser coletada para análise simultânea do nível de insulina*. Essa amostra não precisa ser analisada imediatamente, ou todas as vezes em que a

glicose é analisada, até que a hipoglicemia seja confirmada, porém a informação sobre os níveis de insulina altera o diagnóstico diferencial de hipoglicemia (Figs. 34.2 e 34.3).

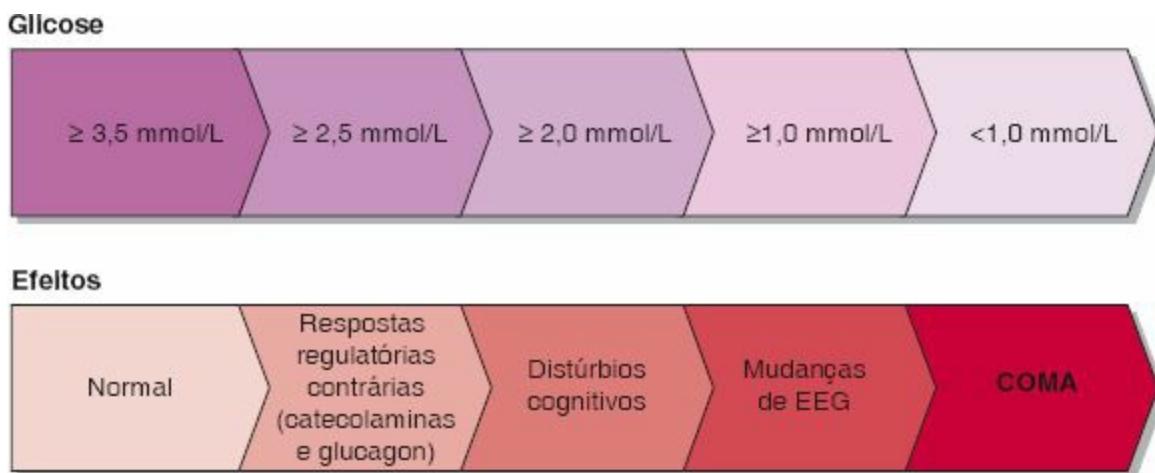


Fig 34.1 Os efeitos clínicos da hipoglicemia.

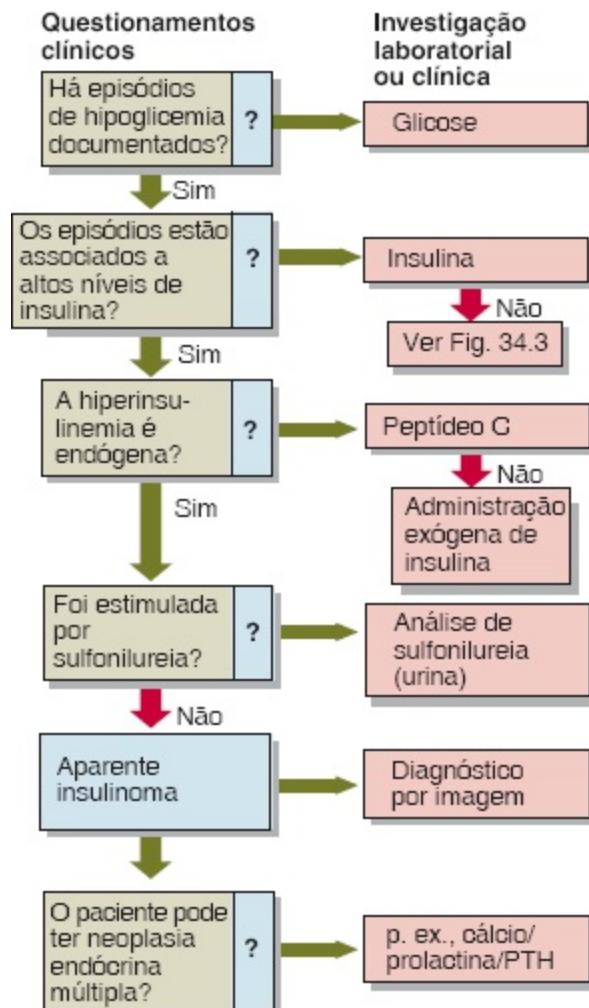


Fig 34.2 Diagnóstico diferencial de hipoglicemia na presença de altos níveis de insulina.

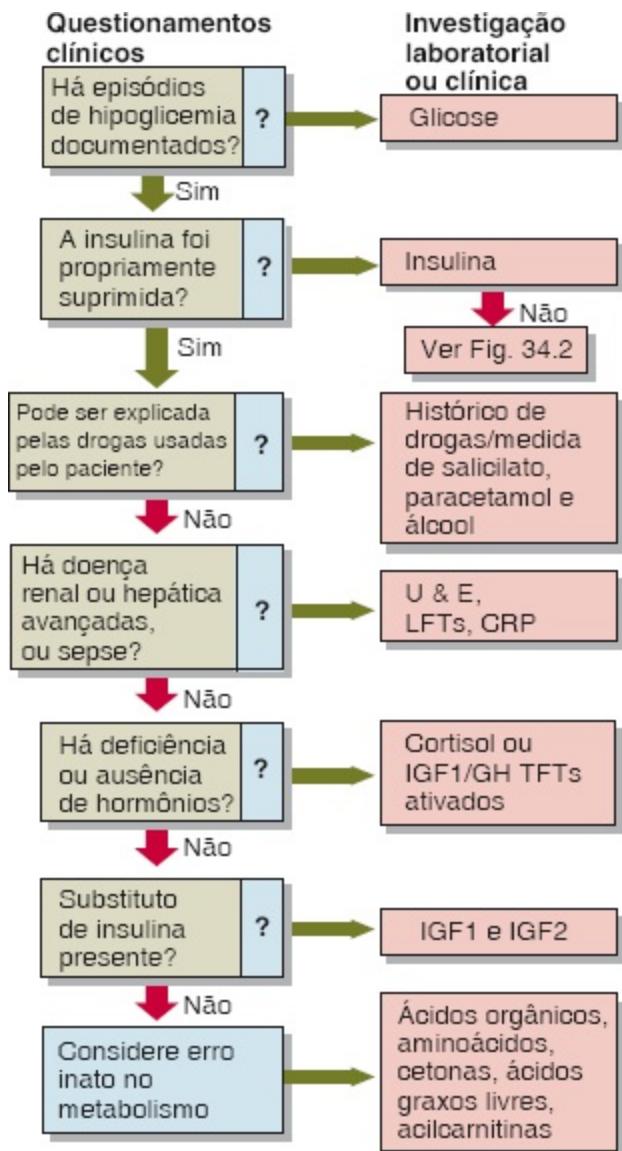


Fig 34.3 Diagnóstico diferencial de hipoglicemia na ausência de altos níveis de insulina.

Causas específicas de hipoglicemia

As causas de hipoglicemia podem ser divididas em dois grupos: aquelas que geralmente produzem hipoglicemia no paciente em jejum e aquelas nas quais a baixa concentração de glicose é responsável pelo estímulo (hipoglicemia reativa).

Hipoglicemia de jejum

As causas da hipoglicemia de jejum incluem:

- **Insulinoma.** Os tumores de células β produtoras de insulina no pâncreas podem apresentar-se isolados ou fazendo parte de uma síndrome neoplásica endócrina múltipla (MEN) mais ampla (pp. 142-143). O ganho de peso induzido por insulina é uma característica marcante. Localizar o tumor pode ser uma tarefa difícil.

- **Câncer.** Hipoglicemia pode ocorrer em qualquer tipo de câncer avançado. Alguns tumores, como sarcomas retroperitoneais, causam hipoglicemia por produzirem fatores de crescimento que mimetizam as ações da insulina.
- **Doença renal ou hepática.** Tanto o fígado quanto o rim são capazes de realizar gliconeogênese. A hipoglicemia é ocasionalmente uma característica de insuficiência renal ou hepática avançada, mas isso geralmente não é um dilema para o diagnóstico.
- **Doença de Addison.** Baseando-se no fato de que glicocorticoides têm efeitos contrários aqueles da insulina, não é surpreendente que a hipoglicemia seja uma característica de insuficiência adrenal.
- **Sepses.** Sabe-se que a sepse pode estar associada à hipoglicemia, porém, o mecanismo por trás desta associação não é claro.

Hipoglicemia reativa

- **Induzida por insulina.** A prescrição inapropriada ou excessiva de insulina leva à hipoglicemia. Ocassionalmente é importante distinguir entre insulina exógena (administrada por alguém ou pelo próprio paciente) e endógena. Os ensaios padrão para medida de insulina não fazem distinção entre os dois tipos. Entretanto, a insulina e o peptídeo C dela proveniente são secretados pelo pâncreas em quantidades equimolares, e a medida de peptídeo C juntamente com insulina permite diferenciar a hipoglicemia advinda, por exemplo, de um insulinoma (detecção de altos níveis de peptídeo C) e aquela advinda de insulina exógena (detecção de baixos níveis de peptídeo C) ([Figura 34.4](#)).
- **Induzida por droga.** Hipoglicêmicos orais, como sulfonilureia, podem produzir hipoglicemia. Existem testes de avaliação de sulfonilureias na urina. Outras drogas que ocasionalmente levam à hipoglicemia de modo menos pretilivo incluem salicilato, paracetamol e bloqueadores. Mais importante, os bloqueadores β podem mascarar o episódio de hipoglicemia para o paciente, uma vez que atenuam o efeito da adrenalina, reduzindo ou eliminando sintomas de alerta como palpitação e tremor.
- **Álcool.** Hipoglicemia é comum em pacientes alcoólatras. Os mecanismos incluem inibição da gliconeogênese, má nutrição e doença hepática.
- **“Síndrome de Dumping”.** Esvaziamento gástrico acelerado seguido de ressecção gástrica pode resultar na rápida absorção de uma grande quantidade de glicose culminando com um surto de liberação de insulina. Refeições pequenas e frequentes podem minimizar este fenômeno.

Pacientes diabéticos

Em pacientes diabéticos a hipoglicemia não constitui um dilema de diagnóstico. Fatores precipitantes incluem:

- ingestão insuficiente de carboidratos
- excesso de insulina ou sulfonilureia
- exercício extenuante
- ingestão excessiva de álcool

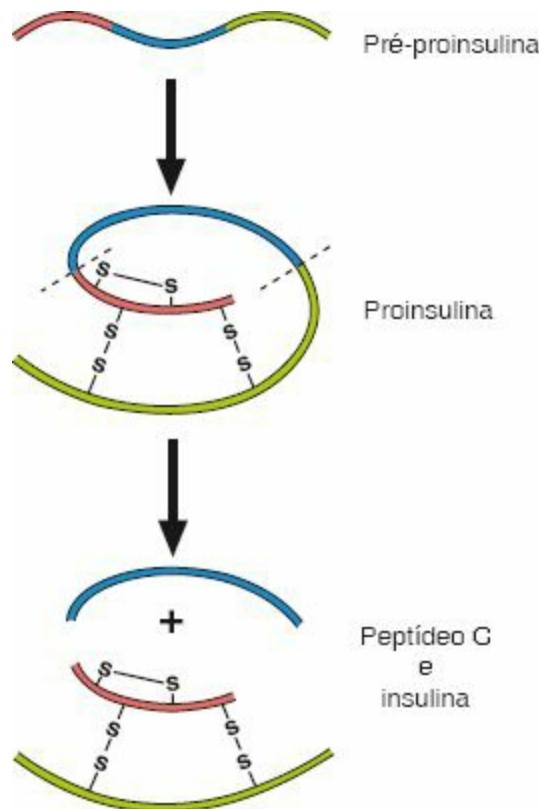


Fig 34.4 **Insulina e peptídeo C.**

Caso clínico 27

Uma mulher de 25 anos de idade com IDDM reclama de episódios repetidos de distúrbios no sono, com suores noturnos e vívidos e sonhos desagradáveis.

- Qual é a causa mais provável dos sintomas desta mulher e como o diagnóstico deve ser confirmado? Comentário na p. 166.

Hipoglicemia

- Hipoglicemia não é considerada um diagnóstico e sim um sinal bioquímico associado com um grupo diverso de doenças.
- O tratamento se dá pela administração de glicose, independentemente da causa do episódio.
- Em pacientes diabéticos, o excesso de insulina, excesso de álcool ou baixa ingestão calórica são as causas mais comuns de hipoglicemia.
- Em recém-nascidos a hipoglicemia pode resultar em dano cerebral.

Hipoglicemia neonatal

Certos grupos de recém-nascidos são especialmente vulneráveis a hipoglicemia:

- *Bebês pequenos para a idade gestacional.* Depleção de estoques de glicogênio e insuficiente gliconeogênese podem contribuir.
- *Bebês de mães diabéticas.* Um feto que foi exposto à hiperglicemia materna pode desenvolver hiperplasia das células das ilhotas e hiperinsulinemia associada. Após o parto, o recém-nascido é incapaz de reprimir os altos níveis de insulina, os quais se tornam inapropriados e resultam em hipoglicemia.
- *Nesidioblastose.* A hiperplasia de células da ilhota pode ocorrer mesmo que a mãe não seja diabética, sendo as razões para isso desconhecidas.
- *Erros inatos no metabolismo.* Muitos erros inatos são associados à hipoglicemia. Defeitos na oxidação de ácidos graxos, estocagem de glicogênio e galactosemia são exemplos importantes.



Nota clínica

O uso de D-glicose 50% intravenosa tem efeito de reverter, marcadamente, os sinais e sintomas da hipoglicemia. Essa solução parece um xarope e pode causar tromboflebite. Deve-se ainda cuidar para que não ocorra extravasamento.

35 Regulação de cálcio e hipocalcemia

Homeostase de cálcio

A quantidade de cálcio presente no plasma sanguíneo é muito pequena quando comparada ao estoque de cálcio nos ossos. Mesmo no adulto o cálcio dos ossos não é estático; o cálcio nos ossos é reabsorvido a cada dia e retorna para o FEC. Para manutenção do balanço de cálcio, a mesma quantidade de osso reabsorvido deve ser formada. A [Figura 35.1](#) mostra quanto cálcio é trocado entre os compartimentos diariamente.

A homeostase de cálcio é regulada por hormônios ([Figura 35.2](#)). O hormônio paratireóideo (PTH), ou paratormônio, consiste em 84 aminoácidos e é secretado a partir das glândulas paratireoides em resposta à baixa concentração plasmática de cálcio livre. O PTH promove a reabsorção óssea e a reabsorção de cálcio nos túbulos renais, prevenindo a perda de cálcio na urina. O 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25 DHCC) mantém absorção de cálcio no intestino. Esse hormônio esteroide é formado a partir da vitamina D (colecalciferol), por meio da hidroxilação sequencial no fígado (no carbono 25) e no rim (no carbono 1). Entretanto, a hidroxilação que ocorre no rim é dependente de PTH e, por isso, a absorção de cálcio no intestino depende, ainda que indiretamente, desse hormônio.

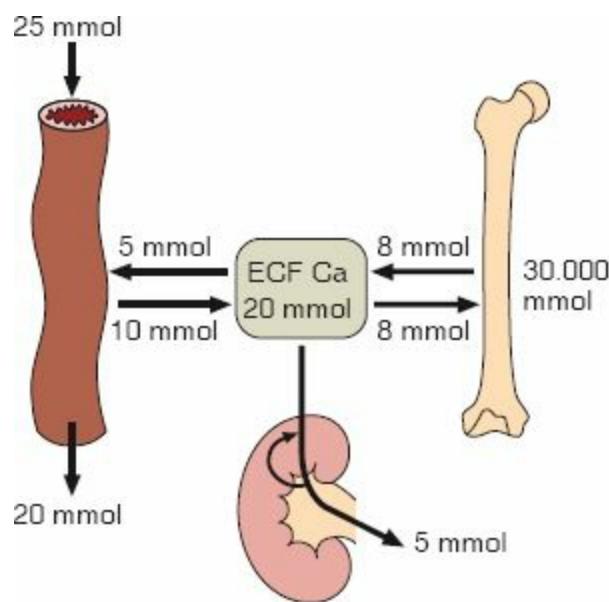


Fig 35.1 **Balanço normal de cálcio.** O cálcio é trocado diariamente, nas quantidades mostradas, entre o fluido extracelular e o intestino, osso e rim.

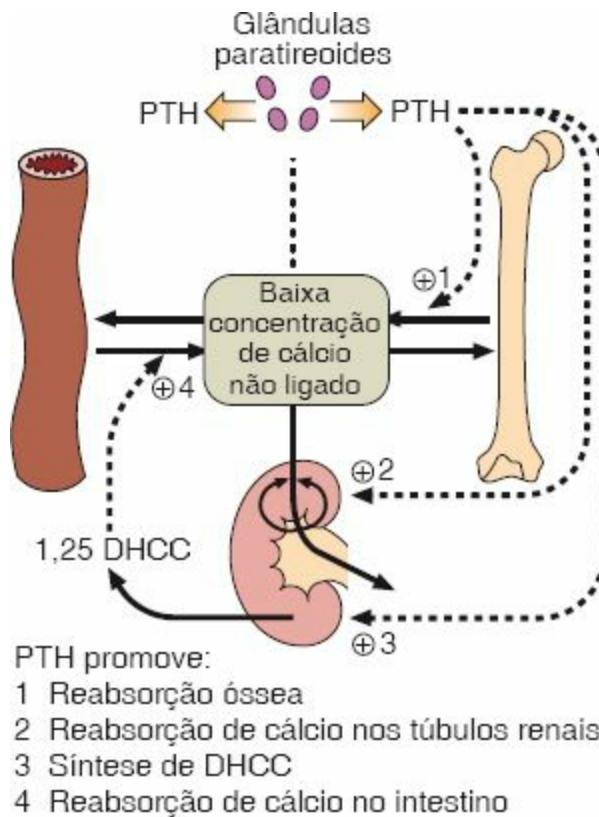


Fig 35.2 Os efeitos do hormônio PTH para o restabelecimento do cálcio plasmático ao nível normal.

Cálcio sérico

Uma pessoa saudável tem em torno de 2,4 mmol/L de cálcio no soro. Aproximadamente metade desse cálcio está ligado a proteínas, principalmente albumina. A ligação de cálcio à albumina é dependente do pH e está reduzida na acidose, uma vez que as cadeias laterais dos aminoácidos da albumina envolvidos na ligação tornam-se mais positivamente carregados. De modo contrário, a ligação está aumentada na presença de alcalose. Como consequência, a concentração de cálcio livre aumenta na acidose e diminui na alcalose.

O cálcio livre é a fração biologicamente ativa do cálcio no plasma, e a manutenção dessa concentração dentro de limites estreitos é necessária para a função neural, permeabilidade de membrana, contração muscular e secreção glandular. As glândulas paratireoides reconhecem a concentração de cálcio livre, e o hormônio PTH atua a fim de manter essa concentração constante.

Os laboratórios rotineiramente medem a concentração de cálcio total no soro (isto é, a concentração de cálcio ligado e livre, de modo indistinto). Entretanto, isso pode trazer alguns problemas para a interpretação de resultados, uma vez que mudanças na concentração de albumina sérica levam a mudanças na concentração total de cálcio. Se a concentração de albumina cai, a concentração total de cálcio no soro torna-se baixa, uma vez que a fração ligada é reduzida (Figura 35.3). Lembre-se que os mecanismos de homeostase para regulação do

cálcio plasmático respondem à fração não ligada, e não ao cálcio total. Pacientes com baixa concentração de albumina no soro têm a concentração de cálcio sérica total abaixo dos valores de referência, ainda que possuam valores normais para a fração de cálcio não ligada. *Esses pacientes não devem ser classificados como hipocalcêmicos.*

A fim de solucionar o problema relacionado à medida de cálcio total e garantir que pacientes com baixa albumina não sejam erroneamente classificados como hipocalcêmicos, bioquímicos clínicos usam a convenção de “cálcio ajustado”. A maioria dos laboratórios medem tanto o cálcio total quanto a albumina, e, se os valores de concentração de albumina são anormais, calculam quanto haveria de cálcio se a concentração de albumina estivesse normal. Este cálculo é realizado como a seguir:

$$\text{Cálcio ajustado (mmol/L)} = \text{Medida de cálcio total} + 0,02 (47 - \text{albumina})$$

Hipocalcemia

Etiologia

As causas de hipocalcemia incluem:

- *Deficiência de vitamina D.* Isto pode se dar por má absorção, ou uma dieta inadequada com baixa exposição solar. Pode levar a desordens ósseas, osteomalacia em adultos e raquitismo em crianças (pp. 76-77).
- *Hipoparatiroidismo.*
- *Deficiência de magnésio.* Esta é uma causa comum em pacientes hospitalares.
- *Doença renal.* Os rins doentes falham em sintetizar 1,25 DHCC (pp. 28-29). O aumento na secreção de PTH, em resposta a hipocalcemia, pode levar a doença óssea, se não tratado.
- *Síndrome do osso faminto.* A hipocalcemia, acompanhada de hipofosfatemia após uma cirurgia de paratireoidectomia, pode ser grave e potencialmente fatal, devido à rápida remineralização do osso (após súbita redução de PTH), especialmente se o episódio se seguir a um longo período de hipertireoidismo primário com grave doença óssea.
- *Pseudo-hipoparatiroidismo.* Nesta condição, o hormônio PTH é secretado, porém ocorre falha na resposta ao hormônio pelos receptores dos tecidos-alvo.
- *Causas raras,* como câncer, rabdomiólise aguda, pancreatite aguda, intoxicação por etilenoglicol ou transplante de medula óssea.

Características clínicas

As características clínicas da hipocalcemia incluem: características neurológicas, como formigamento, tetania e alterações mentais; sinais cardiovasculares, como

anormalidades no ECG, e catarata.

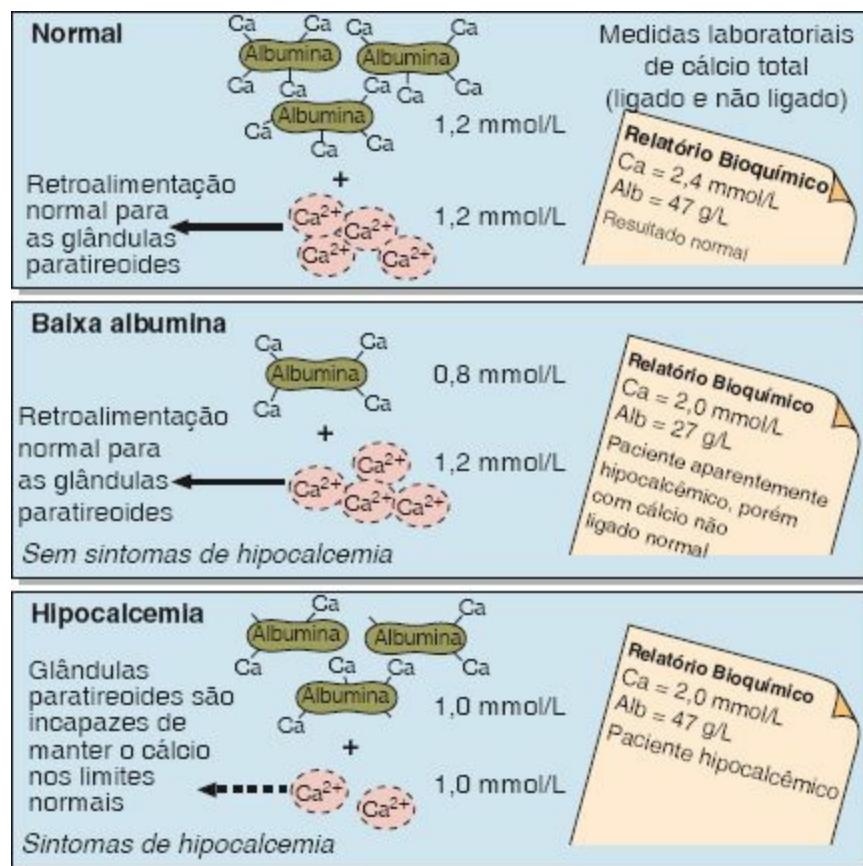


Fig 35.3 A ligação de cálcio à albumina.

A estratégia para a investigação e diagnóstico diferencial de hipocalcemia é descrita na Figura 35.4.

Tratamento

A correção de hipocalcemia envolve, se possível, o tratamento da causa dessa condição. A suplementação com cálcio é comumente prescrita em desordens leves. Além disso, pode-se administrar 1,25 DHCC, ou o metabólito sintético de vitamina D 1 α -hidroxicolecalciferol.

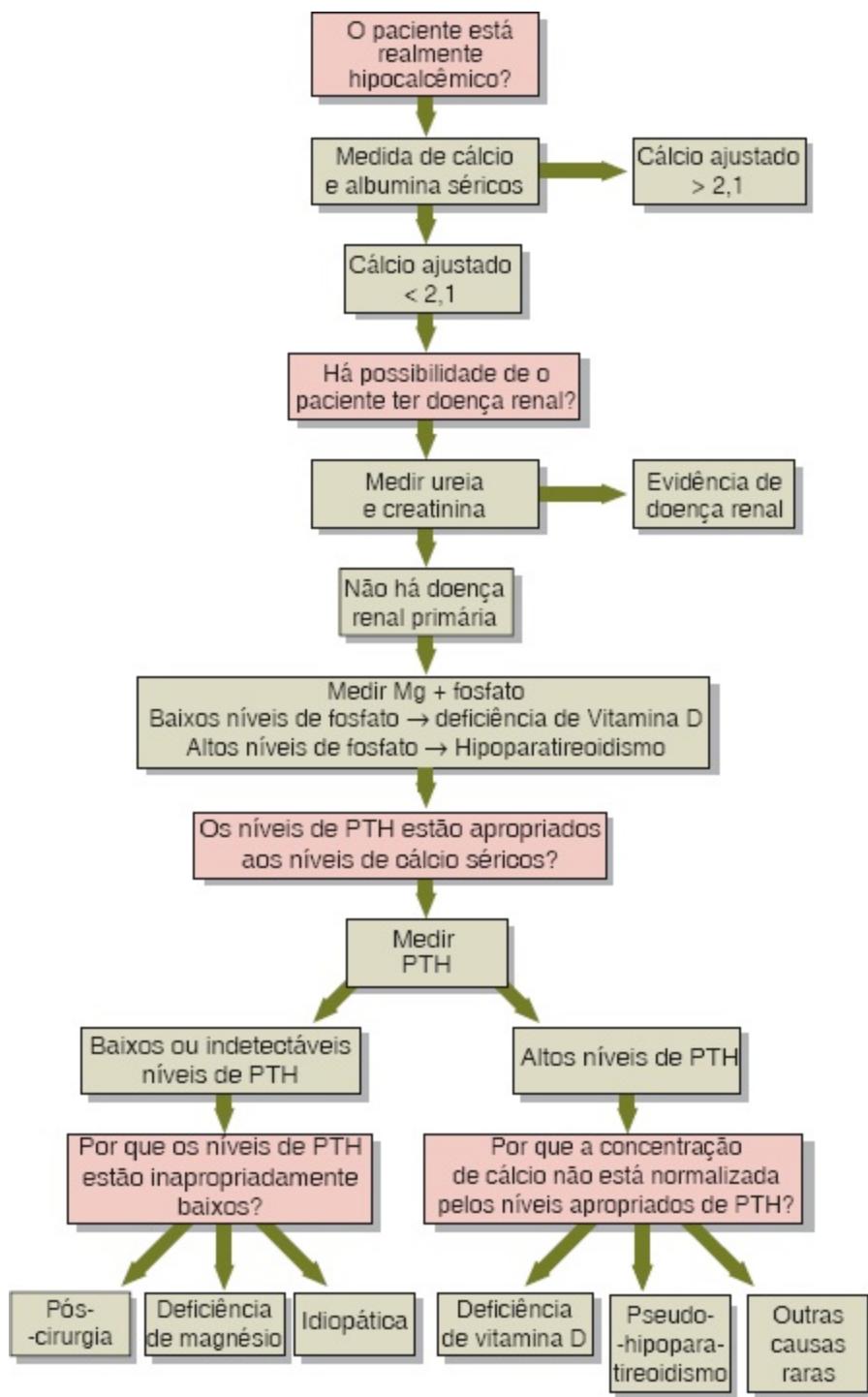


Fig 35.4 **Investigação de hipocalcemia.**

Sinal de Trousseau é a indicação mais confiável de tetania latente. O manguito de esfigmomanômetro é insuflado acima da pressão sistólica, por pelo menos dois minutos, e observa-se a mão. Uma resposta positiva será a aparência de típico espasmo do carpo, o qual relaxa assim que, ou dentro de cinco segundos após, ocorre a liberação do manguito.

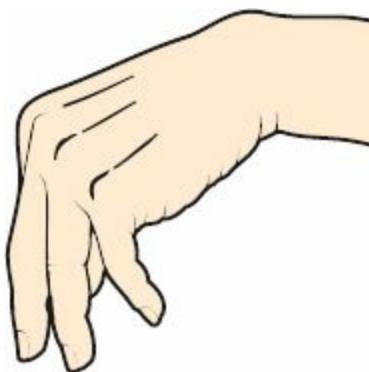


Fig 35.5 Sinal de Trousseau.

Caso clínico 28

Uma mulher de 70 anos de idade, observada após sua GP, reclama de dor generalizada nos ossos. Os resultados bioquímicos para uma amostra de soro retirada após a cirurgia são apresentados a seguir:

Cálcio	Fosfato	Albumina	Ca (ajustado)
mmol/L		g/L	mmol/L
1,80	1,1	39	1,96

- Quais outras investigações seriam apropriadas?

Comentário na p. 167.

Regulação de cálcio e hipocalcemia

- O ajuste da medida de cálcio (cálcio ajustado) pode ser utilizado para se evitar problemas de interpretação da concentração de cálcio total em pacientes com concentrações anormais de albumina.
- Se um paciente com hipocalcemia apresenta baixa ou indetectável concentração de PTH no soro, ele/ela apresenta hipoparatiroidismo.
- Se os níveis de PTH são apropriadamente elevados e a concentração de cálcio é baixa, a razão para a hipocalcemia é provavelmente uma deficiência de vitamina D.
- Pacientes com insuficiência renal crônica frequentemente apresentam hipocalcemia advinda da inabilidade das células renais de síntese de 1,25-di-hidroxicolecalciferol, podendo resultar em hipertireoidismo secundário e doença óssea.

36 Hipercalcemia

Na atualidade, os pacientes têm pouca propensão ou susceptibilidade a apresentar doenças ósseas ou cálculos renais graves como consequência de hiperparatireoidismo primário não tratado. Clínicos gerais, bem informados acerca dos sinais e sintomas de hipercalcemia, são capazes de identificar essa desordem antes que anormalidades ósseas ou problemas renais tenham tempo de se desenvolver. O uso amplamente disseminado de analisadores multicanal em laboratórios bioquímicos permite a detecção de hipercalcemia insuspeita, antes mesmo que os sintomas apareçam. Altas concentrações de cálcio podem ser encontradas de modo inesperado em pacientes de qualquer especialidade clínica ou hospitalar, uma vez que os sintomas de hipercalcemia não são específicos. Todos esses resultados devem ser acompanhados.

Características clínicas

Os sintomas de hipercalcemia incluem:

- características neurológicas e psiquiátricas como letargia, confusão, irritabilidade e depressão;
- problemas gastrointestinais como anorexia, dor abdominal, náusea e vômito, e constipação;
- características renais como sede e poliúria, e cálculos renais
- arritmia cardíaca.

Diagnóstico

As causas primárias mais comuns de hipercalcemia são hiperparatireoidismo e câncer.

Um esquema para decisão do diagnóstico é apresentado na [Figura 36.1](#). *Hiperparatireoidismo primário* é frequentemente causado por um único adenoma paratireóideo, o qual secreta hormônio PTH independentemente do controle retroativo da concentração plasmática de cálcio. *Hipercalcemia associada ao câncer* é a causa mais comum de altas concentrações de cálcio em pacientes de hospital. Alguns tumores secretam uma proteína denominada PTHrP (proteína relacionada a hormônio paratireóideo), a qual tem propriedades miméticas àquelas de PTH.

Causas raras de hipercalcemia incluem:

Dosagem inadequada de vitamina D ou seus metabólitos, por exemplo, no tratamento de

- *hipoparatireoidismo ou doença renal, ou por automedicação.*
- *Doenças granulomatosas* (como sarcoidose ou tuberculose) ou certos tumores (como linfomas) que sintetizam 1,25-di-hidroxicolecalciferol.
- *Tirotoxicose* muito ocasionalmente leva a aumento na reciclagem óssea e hipercalcemia.
- *Terapia com tiazida:* a hipercalcemia, neste caso, é geralmente leve.
- *Imobilização:* especialmente em pessoas jovens e em pacientes com doença de Paget.
- *Doença renal.* Hiperparatireoidismo secundário de longa duração pode tornar a secreção de PTH independente do controle retroativo da concentração plasmática de cálcio. Essa condição é denominada de hiperparatireoidismo terciário.
- *Terapia com cálcio.* Pacientes recebem, rotineiramente, soluções contendo cálcio durante uma cirurgia cardíaca, podendo desenvolver hipercalcemia transiente após o procedimento.
- *Fase diurética de insuficiência renal aguda ou em recuperação de grave rabdomiólise.*
- *Síndrome alcalina de leite:* a combinação de ingestão excessiva de leite com uso de bicarbonato, como em pacientes com problemas de acidez gástrica que praticam automedicação, pode causar hipercalcemia severa, mas essa combinação é muito rara.

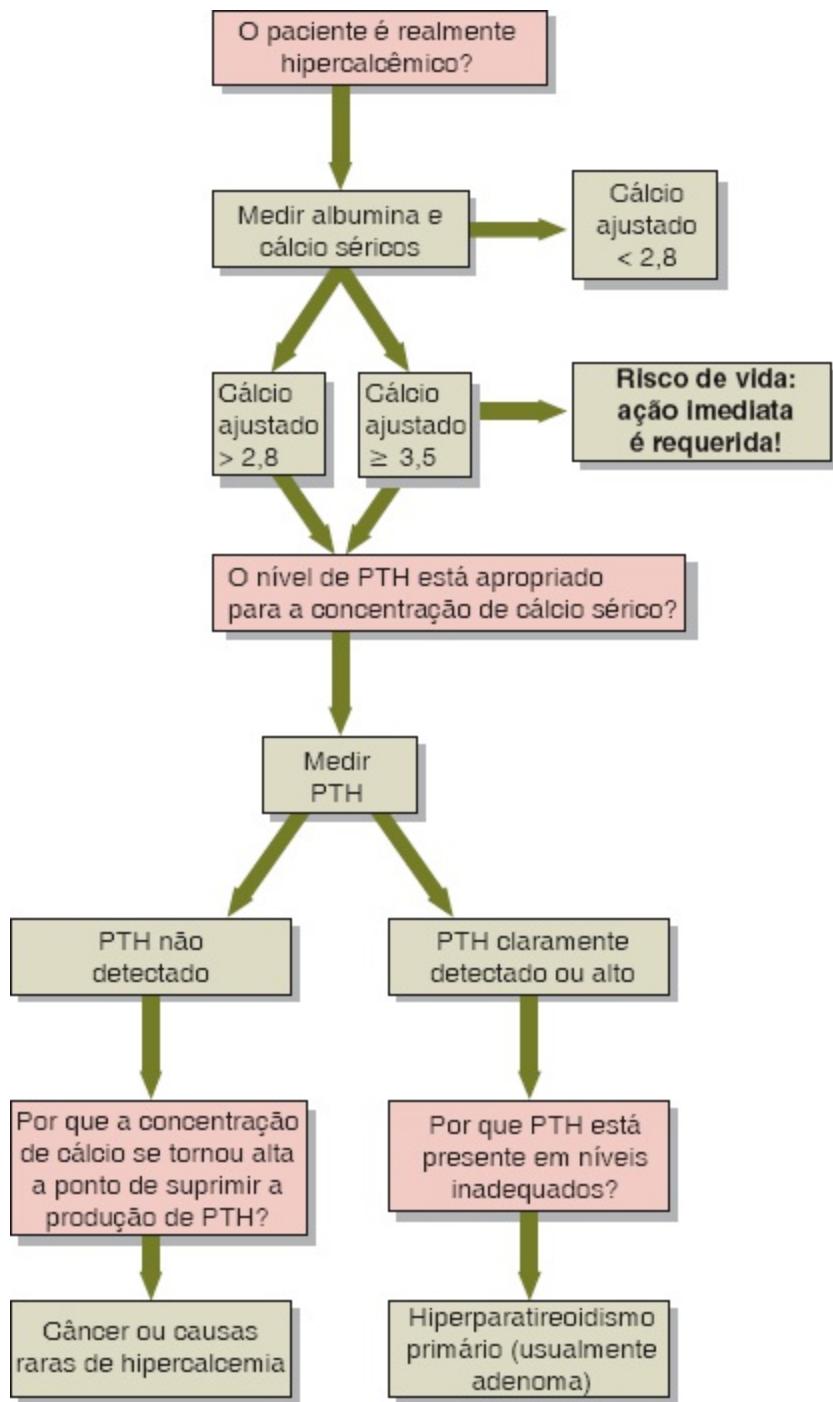


Fig 36.1 **Investigação de hipercalemia.**

Tratamento

O tratamento de hipercalemia é urgente se o valor da concentração ajustada de cálcio sérico for superior a 3,5 mmol/L; a prioridade, nesse caso, é reduzir esse valor a níveis seguros. Primeiramente, solução fisiológica é administrada, via intravenosa, a fim de reestabelecer a filtração glomerular e promover a diurese. Embora esteroides, mitra-cina, calcitonina e fosfato intravenoso sejam utilizados, compostos conhecidos como bifosfonatos têm apresentado melhores efeitos na diminuição da concentração plasmática de cálcio. Bifosfonatos, a exemplo do

pamidronato, têm se tornado o tratamento de escolha em pacientes com hipercalcemia associada a câncer ([Figura 36.2](#)). Esses compostos agem inibindo a reabsorção óssea.

A causa da hipercalcemia deve ser tratada assim que possível. Remoção cirúrgica do adenoma paratireoide geralmente promove a cura completa de paciente com hiper-paratireoidismo primário. Imediatamente após uma cirurgia bem sucedida, transiente hipocalcemia pode ser tratada com vitamina D ou seus metabólitos, até que a paratireoide remanescente retome seu funcionamento normal.

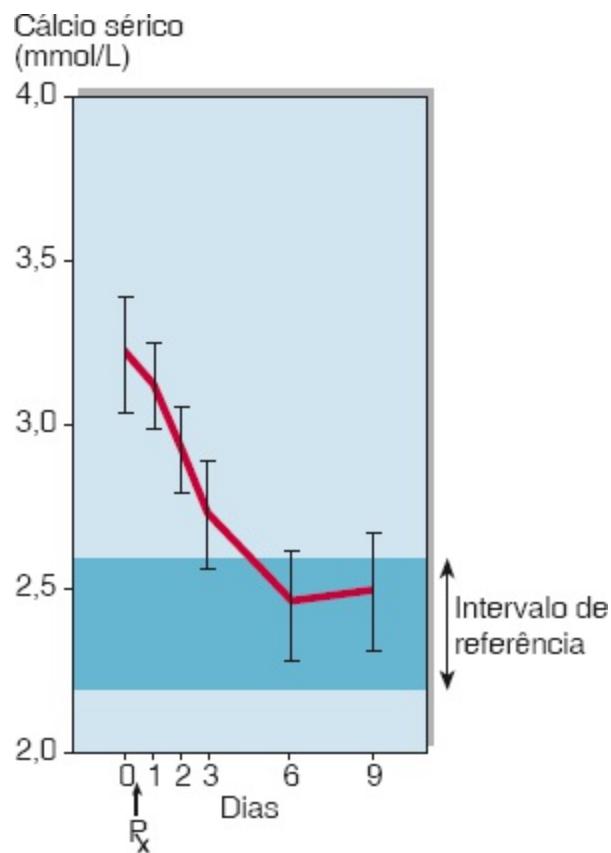


Fig 36.2 Tratamento com pamidronato de hipercalcemia associada a câncer. O gráfico mostra a resposta de cálcio sérico observada para 12 pacientes tratados com uma única dose de bifosfanato pamidronato em soro fisiológico 0,9%, infundido durante seis horas após a reidratação.

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

Embora um diagnóstico diferencial definitivo de hipercalcemia possa frequentemente ser realizado, há uma situação rara em que um diagnóstico errado pode levar à cirurgia desnecessária. Na hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH), uma alta concentração de cálcio é identificada pela paratireoide como normal; o paciente possui níveis normais de PTH, independente de ter hipercalcemia. Usualmente, nessa condição, não há sintomas de hipercalcemia, mas o paciente pode ser classificado com hiperparatireoidismo primário, por

causa dos níveis detectáveis de PTH em relação à alta concentração de cálcio. Na exploração do pescoço não é encontrado adenoma para tireoide e, em seguida, deve-se investigar se os familiares do paciente também apresentam hipercalcemia. Pacientes nessa condição não necessitam de tratamento; na realidade, muitos deles estarão melhor se não diagnosticados frente à possibilidade de se realizar uma cirurgia desnecessária.

A hipercalcemia na FHH pode ser leve e sem sintomas. Algumas vezes é possível distinguir esta condição do hiperparatireoidismo primário baseando-se na excreção de cálcio na urina, a qual é inapropriadamente baixa, em relação aos altos níveis de cálcio plasmático, no paciente com FHH. Entretanto, na prática, os valores de cálcio na urina para ambas as condições se sobrepõem. A possibilidade de FHH deve sempre ser investigada em pacientes jovens com hipercalcemia assintomática.

Caso clínico 29

Uma mulher de 42 anos de idade veio para sua GP com um histórico de 12 meses com crescente cansaço e dor muscular. Nas últimas semanas ela tem sentido muita sede e poliúria. Uma amostra de urina mostrou-se negativa para glicose, e a ureia e eletrólitos foram medidos em seguida. Adicionalmente, foi requerido um perfil de cálcio na amostra de soro.

Os resultados bioquímicos da amostra de soro foram:

Na^+	K^+	Cl^- $\mu mol/L$	HCO_3^-	Uréia	Creatinina $mmol/L$
149	3,5	109	20	7,5	160
<i>Cálcio</i> $mmol/L$	<i>Fosfato</i> $mmol/L$		<i>Albumina</i> g/L		<i>Cálcio ajustado</i> $mmol/L$
3,30	0,51		35		3,54

- Qual é o diagnóstico mais provável para esta paciente?
- Quais outras investigações seriam adequadas?

Comentário na p. 167.



Nota clínica

Se a hipercalcemia não é detectada cedo, as altas concentrações de PHT circulante podem causar um perfil característico de reabsorção óssea, conhecido como osteite fibrosa cística (Figura 36.3). Uma vez que a conscientização sobre hipercalcemia tem crescido, de maneira conjunta à

melhoria dos métodos de detecção, as anomalias ósseas severas são vistas com uma frequência muito menor.

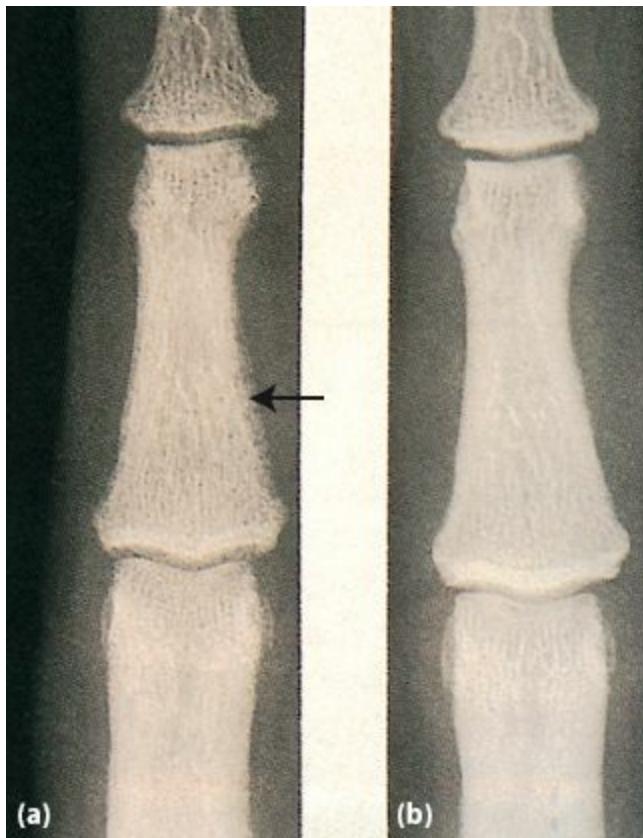


Fig 36.3 **Clássica reabsorção subperiosteal em paciente com hiperparatireoidismo primário grave.**

(a) Radiografia mostra reabsorção nas falanges. (b) Radiografia do mesmo dedo cinco meses após a remoção do adenoma paratireoide.

Hipercalcemia

- Considerações conjuntas sobre a concentração sérica de cálcio e concentração de albumina, como o valor de cálcio ajustado, proverão uma avaliação correta acerca da severidade da hipercalcemia.
- A condição de hipercalcemia frequentemente advém de um adenoma paratireóideo ou está associada ao câncer. No primeiro caso, o nível de PTH sérico será alto ou inapropriadamente detectável; ao passo que na hipercalcemia associada ao câncer, a elevada concentração de cálcio sérico suprime a função da paratireoide e, consequentemente, PTH não é detectado no soro.
- Excesso de cálcio sérico acima de 3,5 mmol/L indica risco de vida.
- Bifosfonatos, a exemplo do pamidronato, têm a capacidade de reduzir rapidamente os níveis de cálcio no soro por meio da inibição da reabsorção óssea.

37 Fosfato e Magnésio

Fosfato

Fosfato é um importante ânion celular e extracelular, sendo encontrado em abundância no corpo. A maior parte do fosfato intracelular está covalentemente ligado a lipídeos e proteínas. A fosforilação e defosforilação de enzimas são importantes mecanismos na regulação da atividade metabólica. A maior parte do fosfato no corpo é encontrada nos ossos (Figura 37.1). Alterações na concentração de fosfato acompanham a deposição de cálcio e reabsorção óssea. O controle da concentração de fosfato no FEC é realizado pelo rim, onde a reabsorção tubular é reduzida pela ação de PTH. O fosfato que não é reabsorvido nos túbulos renais age como um importante tampão na urina.

Fosfato inorgânico plasmático

Em concentrações fisiológicas de íons hidrogênio, o fosfato existe no FEC tanto como fosfato mono-hidrogênio quanto di-hidrogênio. Ambas as formas são denominadas em conjunto de “fosfato”, e a quantidade total deste íon é normalmente mantida dentro dos limites de 0,80-1,40 mmol/L. Por vezes, o termo fosfato inorgânico é utilizado para distinguir essas formas livres daquele fosfato encontrado ligado organicamente, como visto no ATP. Aproximadamente 20% do fosfato plasmático encontra-se ligado a proteínas, embora, em contraste ao que ocorre com o cálcio, isso tenha pequena significância clínica.

No plasma, cálcio e fosfato frequentemente apresentam uma relação recíproca: em particular, se a concentração de fosfato aumenta a concentração de cálcio diminui.

Hiperfosfatemia

Hiperfosfatemia persistente pode resultar em deposição de fosfato em tecidos macios. As causas de altas concentrações séricas de fosfato incluem:

- *Insuficiência renal.* A excreção de fosfato é reduzida. Essa é a causa mais comum de hiperfosfatemia.
- *Hipoparatiroidismo.* Ocorre decréscimo na excreção de fosfato pelos rins, como resultado da

baixa quantidade de PTH circulante, e isso contribui para o aumento da concentração sérica de fosfato.

- *Redistribuição*. Dano celular (lise), por exemplo, hemólise, dano tumoral e rabdomiólise.
- *Acidose*. Há redução no metabolismo, e, portanto, redução na utilização intracelular de fosfato.
- *Pseudo-hipoparatiroidismo*. Há resistência tecidual à ação do PTH.

Hipofosfatemia

Hipofosfatemia severa ($< 0,3 \text{ mmol/L}$) é rara e causa fraqueza muscular, o que pode levar à insuficiência respiratória. A desordem sintomática requer infusão intravenosa imediata de fosfato. Hipofosfatemia leve é mais comum. Pacientes alcoólatras são especialmente propensos à hipofosfatemia.

Causas de baixa concentração de fosfato incluem:

- *Hiperparatiroidismo*. O efeito do PTH é aumentar a excreção de fosfato nos rins e isto contribui para a redução do nível sérico de fosfato.
- *Tratamento de cetoacidose diabética*. O efeito da insulina de ativação da captação celular de glicose pode estender-se de modo similar ao fosfato, levando à hipofosfatemia.
- *Alcalose*. Especialmente respiratória, devido à entrada de fosfato nas células.
- *Síndrome de realimentação*. Hipofosfatemia é frequentemente encontrada em pacientes desnutridos quando estes são alimentados, advinda do movimento de fosfato para dentro das células.
- *Hipofosfatemia oncogênica*. Esta é uma causa rara de hipofosfatemia severa vista em alguns tumores e ocorre devido à perda de fosfato nos rins causada pela superexpressão do fator de crescimento de fibroblasto (FGF) 23.
- *Síndrome do osso faminto*. Veja página 70.
- *Ingestão de antiácidos não absorvíveis como hidróxido de alumínio*. Previne a absorção de fosfato.
- *Defeito congênito na reabsorção tubular de fosfato*. Nestas condições, o fosfato é perdido do corpo.

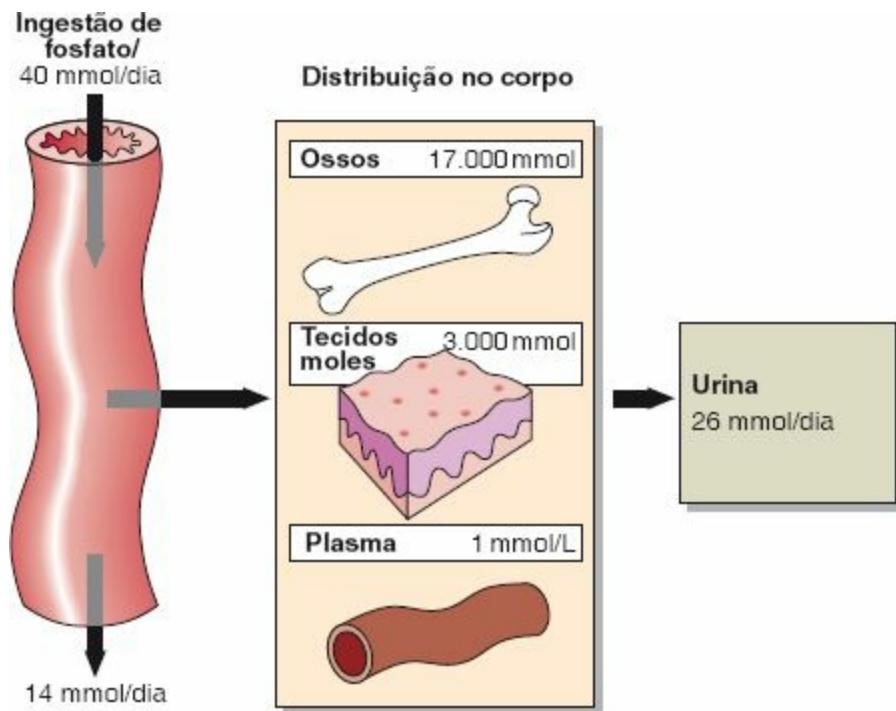


Fig 37.1 Balanço normal de fosfato.

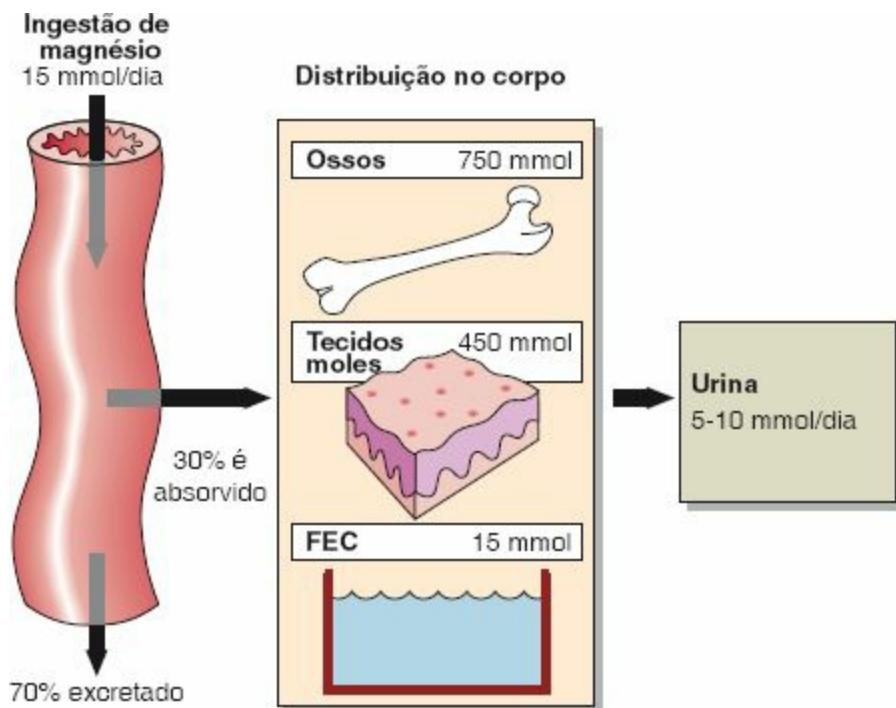


Fig 37.2 Balanço normal de magnésio.

Magnésio

Embora a importância biológica e bioquímica de íons magnésio (Mg^{2+}) seja bem entendida, o papel deste cátion na medicina clínica é algumas vezes negligenciado. Íon magnésio é o segundo cátion intracelular em abundância, sendo o potássio o primeiro. Aproximadamente 300 complexos enzimáticos são, reconhecidamente, ativados por magnésio e, muitas etapas da bioquímica

intracelular são dependentes deste cátion, incluindo glicólise, metabolismo oxidativo e transporte transmembrana de cálcio e potássio.

Assim como ocorre nas funções intracelulares, as propriedades elétricas das membranas celulares são afetadas por qualquer mudança *extracelular* na concentração de magnésio. Qualquer análise detalhada sobre a bioquímica do magnésio deve levar em consideração as interações entre os íons Mg^{2+} , K^+ e Ca^{2+} .

O magnésio influencia a secreção e ação do hormônio PTH. Hipomagnesemia severa pode levar a hipoparatiroidismo e hipocalcemia refratária, o que pode ser facilmente corrigido pela suplementação com magnésio.

Homeostase de magnésio

Vegetais verdes (além de cereais e carne) são importante fonte de magnésio na dieta, dado que o magnésio é constituinte da clorofila. A ingestão diária média de magnésio varia em torno de 15 mmol, valor que está de acordo com as recomendações de dieta. Crianças, gestantes e lactantes requerem maior ingestão de magnésio. Aproximadamente 30% do magnésio proveniente da dieta são absorvidos no intestino delgado e amplamente distribuídos para atividade metabólica nos tecidos ([Figura 372](#)).

Magnésio sérico

Hipermagnesemia é uma desordem incomum, mas pode ser vista em casos de insuficiência renal. A hipomagnesemia está geralmente associada à deficiência de magnésio. Os sintomas de hipomagnesemia são muito similares àqueles observados na hipocalcemia: função neuromuscular prejudicada, como tetania, hiperirritabilidade, tremores, convulsões e fraqueza muscular.



Nota clínica

Magnésio intravenoso é o tratamento de escolha em casos de pré-eclâmpsia grave para prevenir convulsões e abaixar a pressão sanguínea.

Caso clínico 30

Uma mulher de 46 anos de idade, sabidamente com enterite de radiação, com diarreia crônica e síndrome de má-absorção associada, apresentou-se no departamento de saúde reclamando de severo formigamento de ocorrência recente em suas mãos e pés. A paciente tem um histórico de hipocalcemia tetania ocorrido há 18 meses, porém o cálcio sérico havia se mantido normal com terapia com 1a-hidroxicolecalciferol, 0,75 µg diariamente, e suplemento

oral de cálcio.

Cálcio	Fosfato mmol/L	Albumina g/L	Cálcio ajustado mmol/L	Fosfatase alcalina U/L	Magnésio mmol/L
1,30	1,1	39	1,46	110	0,25

A paciente não responde a tratamento com quantidades aumentadas de cálcio e continua o uso de 1a-hidroxicolecalciferol.

- Qual é o seu prognóstico sobre o estado de PTH da paciente?
- Qual tratamento é apropriado? Por quê?

Comentário na p. 167.

Deficiência de magnésio

Uma vez que magnésio é encontrado em grande parte dos alimentos comuns, a baixa ingestão de magnésio geralmente está associada à nutrição insuficiente. Deficiência sintomática de magnésio pode ser esperada como resultado de:

- dieta insuficiente acompanhada de má absorção, vômitos severos, diarreia e outras causas de perda intestinal
- diurese osmótica, como a que ocorre em pacientes com diabetes melito
- uso prolongado de diuréticos, especialmente quando a dieta tenha sido superficial
- sucção nasogástrica prolongada
- terapia com drogas citotóxicas como cisplatina, a qual prejudica a reabsorção tubular de magnésio
- tratamento com drogas imunossupressoras como ciclosporina.

Diagnóstico laboratorial

A verificação, repetida, de que a concentração de magnésio está abaixo de 0,7 mmol/L, em uma amostra de soro, é uma evidência de marcada depleção intracelular e uma condição clínica para a qual a terapia de magnésio pode trazer benefícios. Entretanto, a depleção intracelular de magnésio pode existir, ainda que a concentração sérica deste cátion esteja dentro do intervalo de referência. Procedimentos de pesquisa devem ser realizados para detectar esse estado marginal. Dentre esses procedimentos, pode-se citar a espectroscopia de NMR que permite a detecção de Mg²⁺ livre dentro das células, e determinação direta de Mg²⁺ na periferia das células vermelhas do sangue, ou em amostras de biópsia muscular.

Tratamento

O fornecimento de magnésio por suplementação oral é complicado pelo fato de, frequentemente, causar diarreia. De fato, doses de magnésio são comumente usadas como laxantes por esta mesma razão. Uma variedade de regimes orais, intramusculares e intravenosos tem sido proposta. A administração de altas doses de magnésio, por qualquer rota, é contraindicada na presença de significante grau de disfunção renal. Nesta circunstância, qualquer suplementação deve ser cuidadosamente acompanhada para evitar efeitos tóxicos associados à hipermagnesemia.

Fosfato e Magnésio

- Hiperfosfatemia é comumente uma consequência de insuficiência renal.
- Hipofosfatemia pode se dar como efeito de alta concentração de hormônio paratireóideo circulante, ou por redistribuição dentro das células.
- A deficiência de magnésio resulta da combinação de ingestão dietética pobre e perda urinária e/ou intestinal acentuadas.
- A deficiência de magnésio pode ocorrer como uma complicaçāo de doença intestinal ou cirurgia, dano renal por nefrotoxinas, diuréticos ou diabetes.
- A verificação de baixas concentrações de magnésio em uma amostra de soro indica deficiência severa, ao passo que o estado marginal de deficiência de magnésio pode ocorrer, mesmo que o magnésio sérico esteja dentro dos limites de referência.

38 Doença óssea

O achado de que um paciente tem hiper ou hipocalcemia não implica na existência de alterações ósseas marcantes neste paciente. Da mesma forma, doenças ósseas graves podem ocorrer mesmo que os níveis de cálcio sérico se apresentem completamente normais. As principais doenças ósseas são:

- osteoporose
- osteomalácia e raquitismo
- doença de Paget

Metabolismo ósseo

Os ossos são constantemente degradados e neoformados durante o processo de remodelamento ósseo (Figura 38.1). Um clínico que trata pacientes com doença óssea precisa conhecer a extensão da degradação e se há nova formação óssea. Marcadores bioquímicos de reabsorção e neoformação óssea podem ser úteis na avaliação da extensão da doença, assim como no monitoramento do tratamento.

A hidroxiprolina, proveniente da degradação do colágeno, pode ser usada como marcador de reabsorção óssea. Entretanto, a quantidade de hidroxiprolina excretada na urina é marcadamente influenciada por ingestão de gelatina, sendo requeridos melhores marcadores de reabsorção. Outros marcadores candidatos, também provenientes da degradação de colágeno, são moléculas contendo ligações cruzadas de piridínio. Deoxipiridinolina é um destes marcadores cujas ligações cruzadas são especificamente encontradas nos ossos e, adicionalmente, não é metabolizada ou proveniente da dieta.

A atividade de fosfatase alcalina tem sido utilizada tradicionalmente como um marcador de reciclagem óssea. Os osteoblastos que produzem a rede de colágeno e a matriz mineral do osso possuem alta atividade desta enzima. Elevações na atividade osteoblástica podem ser acompanhadas pelo aumento da atividade de fosfatase alcalina em amostras de soro. De fato, crianças, que têm ativo crescimento ósseo quando comparadas a adultos, apresentam elevada, e considerada normal, atividade de fosfatase alcalina no soro. No entanto, vale lembrar que fosfatase alcalina também é produzida pelas células residentes dos canais biliares, sendo um marcador para colestase. A isoenzima óssea, de fosfatase alcalina, pode ser quantificada diferencialmente, porém, ainda existe necessidade de marcadores mais específicos e sensíveis.

A osteocalcina apresenta alguns desses requerimentos. Essa molécula é um

importante constituinte ósseo não colagenoso sintetizado pelos osteoblastos. Parte da osteocalcina produzida pelos osteoblastos não é incorporada à matriz óssea, sendo, consequentemente, liberada no plasma e tornando-se um marcador mais sensível para a atividade osteoblástica. Esse teste está disponível em laboratórios especializados.

Desordens ósseas comuns

Osteoporose

A osteoporose é a mais comum das desordens ósseas e será discutida separadamente na página 78.

Osteomalácia e raquitismo

Osteomalácia é o nome dado à mineralização óssea defeituosa em adultos ([Figura 38.2](#)). Raquitismo, por sua vez, é caracterizado por defeitos na mineralização de ossos e cartilagens em crianças. A deficiência de vitamina D é uma das razões mais comuns do desenvolvimento de osteomalácia e raquitismo, e, geralmente, essas condições podem ser revertidas pela adição de vitamina D nos alimentos, à exceção de pessoas idosas, acamadas e de certos grupos étnicos. Embora mulheres asiáticas idosas, com dieta predominantemente vegetariana, apresentem particular e elevado risco, têm sido observadas uma ressurgência de raquitismo e osteomalácia em populações ocidentais de baixo poder aquisitivo, como resultado de dieta pobre e limitada exposição à luz solar. O suprimento de vitamina D pode ser avaliado pela quantificação de metabólitos, como 25-hidroxicolecalciferol, em amostras de soro. O metabolismo de vitamina D é apresentado na [Figura 38.3](#).

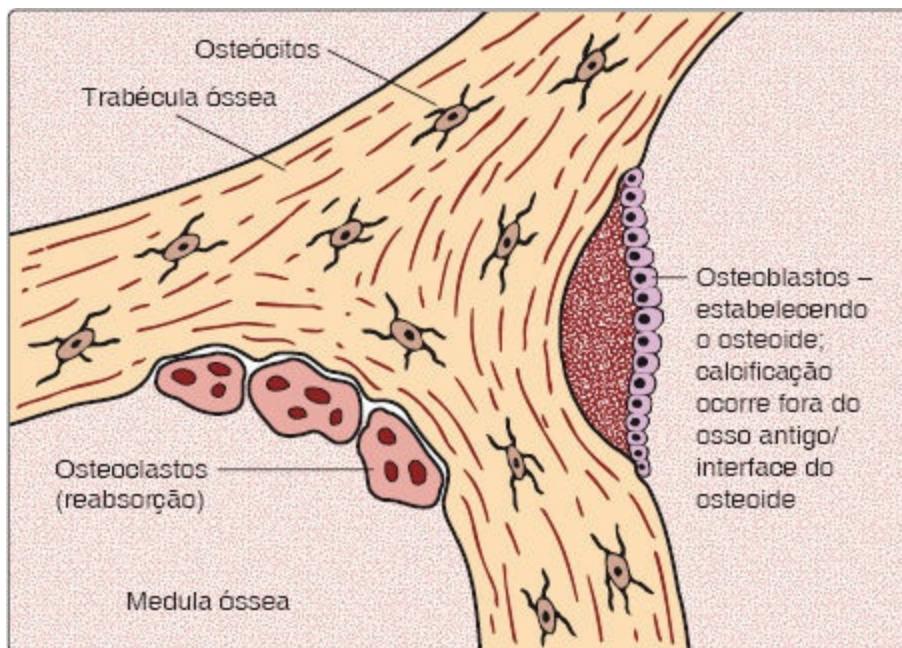


Fig 38.1 Remodelamento ósseo.

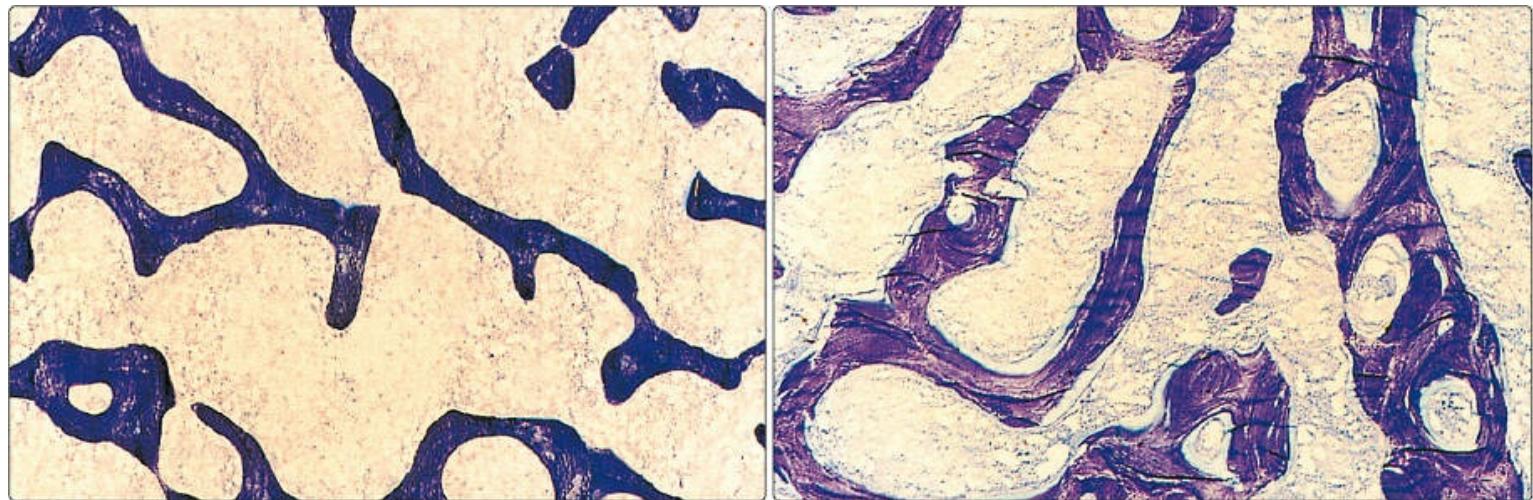


Fig 38.2 Biópsia óssea mostrando um osso normal (esquerda) e um osso osteomálico (direita).

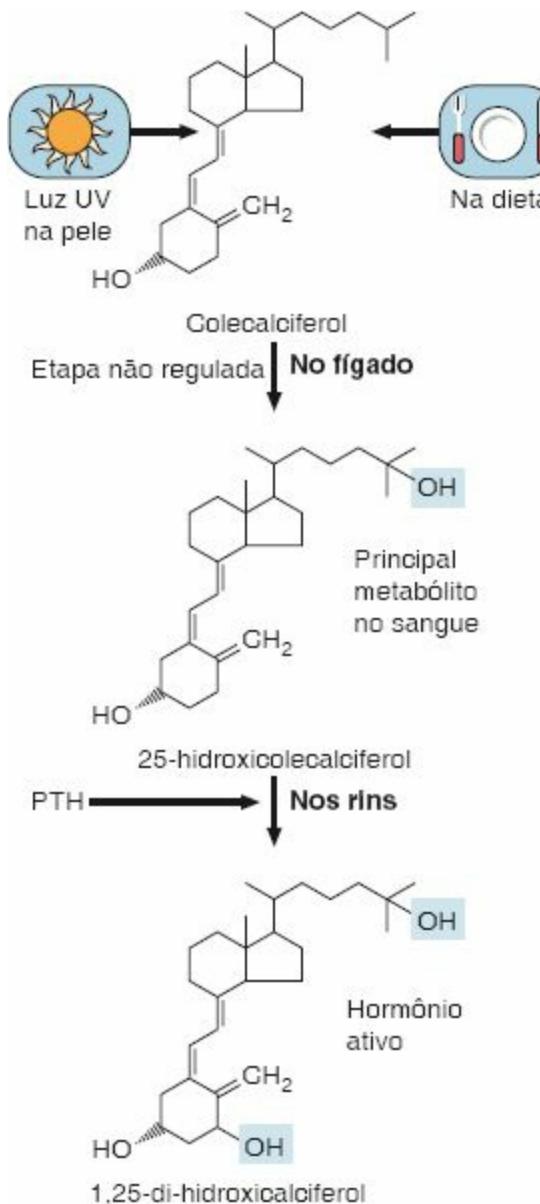


Fig 38.3 Principais etapas do metabolismo de vitamina D.

Na osteomalácia grave, dada pela deficiência de vitamina D, ocorre queda na concentração sérica de cálcio e um aumento inadequado na secreção de PTH. A atividade sérica de fosfatase alcalina também se apresenta elevada nessa situação.

As alterações ósseas apresentadas no raquitismo e osteomalácia são compartilhadas por outras doenças ósseas, como será discutido a seguir.

Doença de Paget

A doença de Paget tem ocorrência comum em idosos e é caracterizada por elevada atividade osteoblástica, a qual leva a um aumento nos níveis de reabsorção óssea. A atividade osteoblástica aumentada permite o reparo ósseo, porém o novo osso é formado de modo desordenado. O sintoma clínico é quase sempre dor nos ossos, a qual pode ser particularmente forte. Nessa condição, a atividade sérica de fosfatase alcalina mostra-se elevada, assim como a excreção

urinária de hidroxiprolina, sendo esse um dos meios de monitorar o progresso da doença. Embora uma causa viral para a doença de Paget tenha sido proposta, a etiologia da doença permanece obscura.

Outras doenças ósseas

Os exemplos incluem:

Tabela 38.1 **Perfis bioquímicos em doenças ósseas**

Doença	Perfil
Metástase óssea	A concentração de cálcio pode estar alta, baixa ou normal A concentração de fosfato pode estar alta, baixa ou normal A concentração de PTH é geralmente alta A atividade de fosfatase alcalina pode estar elevada ou normal
Osteomalácia ou raquitismo	A concentração de cálcio tende a baixar ou pode estar claramente baixa A concentração de PTH é elevada A concentração de 25-hidroxi-calciferol estará baixa se a doença resultar da deficiência de vitamina D
Doença de Paget	A concentração de cálcio é normal A atividade de fosfatase alcalina é grossamente elevada
Osteoporose	Características bioquímicas normais
Osteodistrofia renal	A concentração de cálcio é baixa A concentração de PTH é muito alta
Osteite fibrosa cística (hiperparatireoidismo primário)	A concentração de cálcio é elevada A concentração de fosfato pode estar baixa ou normal A concentração de PTH é alta, ou claramente detectável, e, portanto, “inadequada” para a hipercalcemia

- **Raquitismo tipos 1 e 2 dependente de vitamina D.** Estas são doenças ósseas raras associadas a desordens genéticos resultantes da inabilidade de sintetizar a forma ativa da vitamina D ou de defeitos na ativação de receptores do hormônio.
- **Calcinose tumoral.** É caracterizada por calcificação ectópica em torno das articulações.
- **Hipofosfatasia.** Trata-se de uma forma de raquitismo ou osteomalácia resultante da deficiência de fosfatase alcalina.
- **Raquitismo hipofosfatêmico.** Acredita-se ser uma consequência de defeito tubular renal na lida com fosfato.
- **Osteoporose.** Caracterizada por reabsorção óssea anormal.
- **Osteogênese imperfeita.** Síndrome dos ossos frágeis é uma desordem

hereditária que ocorre, aproximadamente, uma vez a cada 20.000 nascimentos.

O diagnóstico dessas e de outras condições raras pode necessitar do auxílio de laboratórios especializados.

Testes bioquímicos nas desordens associadas a cálcio e outras doenças ósseas

O papel de um laboratório de rotina bioquímica no diagnóstico e tratamento de pacientes com desordens associadas a cálcio e doenças ósseas é prover medidas séricas de cálcio, albumina, fosfato e fosfatase alcalina como testes de primeiro estágio. Os testes seguintes podem ser requeridos em segunda instância:

- PTH
- magnésio
- excreção de cálcio na urina
- 25-hidroxicalciferol
- excreção de hidroxiprolina na urina
- osteocalcina

Perfis bioquímicos característicos de algumas desordens ósseas são apresentados na [Tabela 38.1](#).

Caso clínico 31

Um homem de 66 anos de idade apresentou-se na clínica de ortopedia com dores severas em sua perna direita e na pélvis. Exames radiológicos mostraram lesões do tipo Paget em suas pernas, pélvis e também no crânio. Os resultados bioquímicos para a amostra de soro estavam normais, à exceção da atividade de fosfatase alcalina que se mostrava muito elevada (2.700 U/L). Foi decidido tratá-lo com a droga bifosfanato.

- Como você poderia monitorar a resposta deste paciente ao tratamento?

Comentário na p. 167.

Doença óssea

- Fosfatase alcalina é um marcador de formação óssea. Hidroxiprolina excretada na urina é um marcador de reabsorção óssea. Melhores marcadores para remodelamento ósseo estão disponíveis em laboratórios especializados, no entanto, têm utilidade limitada.
- Osteomalácia proveniente de deficiência de vitamina D pode ser confirmada pela verificação de baixa concentração sérica de 25-hidroxicalciferol. Em casos severos de osteomalácia, a atividade de fosfatase alcalina se mostra aumentada, pode haver queda na concentração de cálcio e consequente aumento na

concentração de PTH.

- A característica bioquímica marcante da doença de Paget é um grosso aumento na atividade de fosfatase alcalina, como consequência do aumento no remodelamento ósseo.

39 Osteoporose

Osteoporose é um importante problema de saúde pública e uma das principais causas de morbidade e mortalidade dentre os idosos.

Os ossos estão em constante reciclagem, sendo este processo mantido em equilíbrio por ações contrárias de osteoblastos (formação óssea) e osteoclastos (reabsorção óssea). A osteoporose ocorre quando, independentemente da causa, há um desequilíbrio no processo de remodelamento favorecendo a reabsorção óssea. A osteoporose é definida como uma desordem esquelética sistêmica progressiva caracterizada por baixa densidade óssea mineral (BMD), deterioração da microarquitetura do tecido ósseo e susceptibilidade à fratura ([Figura 39.1](#)). A Organização Mundial de Saúde (OMS) propõe uma definição clínica baseada na medida de BMD: um paciente é considerado com osteoporose quando apresenta valor de BMD 2,5 desvios padrão abaixo do pico típico de massa óssea de uma mulher branca, jovem e saudável. Essa medida baseada no desvio padrão em relação ao pico de massa é chamada de valor T. Um valor T de -2,5 (e abaixo disto) define osteoporose, enquanto um valor de -1 a -2,4 indica osteopenia.

Fatores de risco

Idade e menopausa são os dois principais fatores de risco inevitáveis. A [Figura 39.2](#) mostra a média de massa óssea durante a vida. O pico de massa óssea é atingido em torno de 25-30 anos de idade. Fatores que podem contribuir incluem genética, ingestão de cálcio e vitamina D na dieta e exercício físico.

Outros fatores de risco incluem histórico de fratura óssea, histórico familiar de osteoporose e fratura de quadril, deficiência de hormônios sexuais, fumo, alcoolismo, imobilização e sedentarismo. A osteoporose pode também ser secundária a desordens endócrinas como síndrome de Crushing, hiperparatireoidismo primário, hipovitaminose D (classicamente associada à osteomalácia), hipogonadismo e hipertireoidismo, assim como doenças sistêmicas como reumatismo, artrite, doença renal ou hepática crônicas e câncer. A causa mais comum de osteoporose secundária é o uso de corticosteroides ([Figura 39.3](#)).

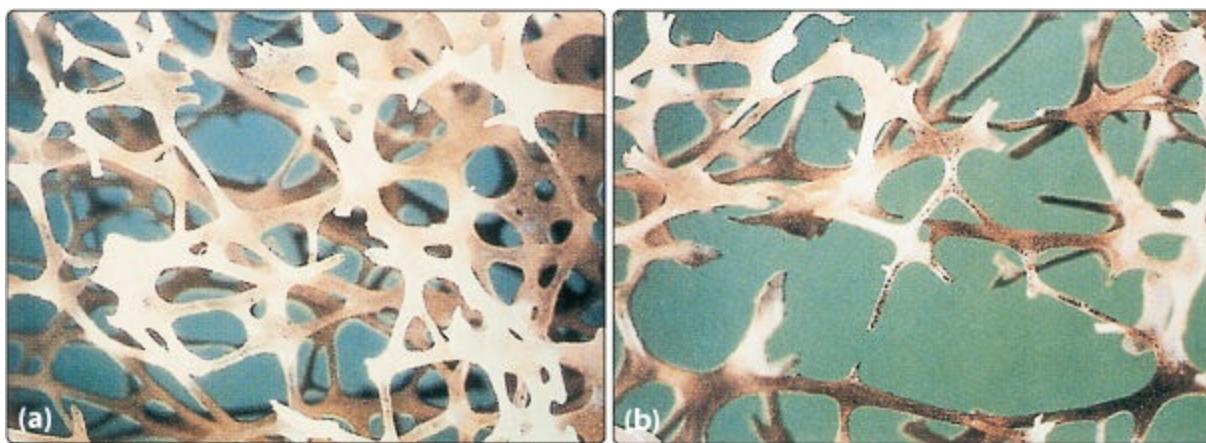


Fig 39.1 Foto de osso apresentando trabécula normal (a) e trabécula com perda óssea por osteoporose (b).

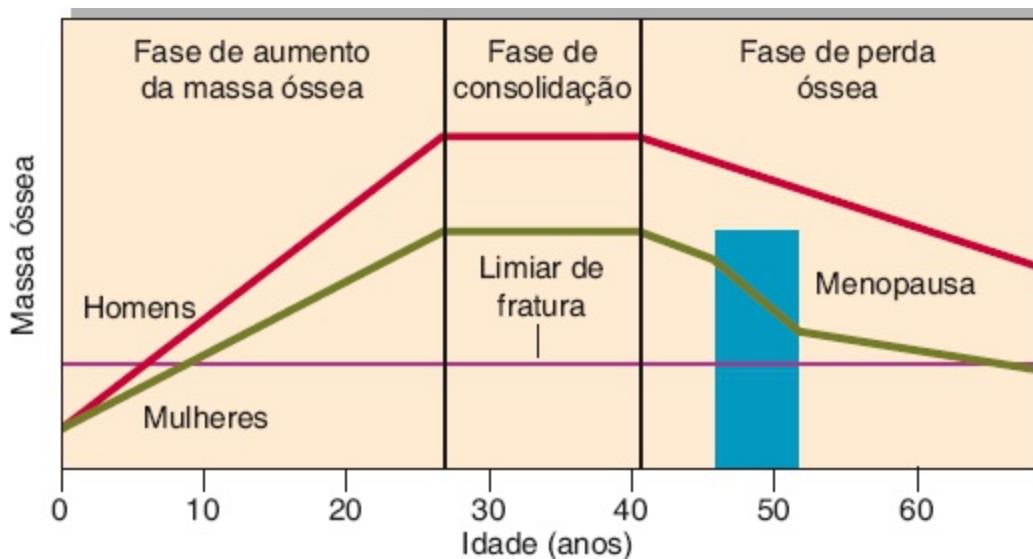


Fig 39.2 Alterações na massa óssea de acordo com a idade.

Diagnóstico

Um histórico clínico detalhado ajuda na definição do conjunto de fatores de risco para o paciente. O exame clínico geralmente não é muito informativo. A medida da densidade óssea por varredura absorptiva de dupla emissão de raios X (DEXA) é a base do diagnóstico. Não há papel importante da análise de testes bioquímicos para o diagnóstico de osteoporose. Os marcadores bioquímicos de remodelamento ósseo, apesar de um papel limitado no diagnóstico da osteoporose, podem ser úteis na definição do tipo de tratamento mais adequado.

Princípios do tratamento

O tratamento é direcionado no sentido de fortalecer os ossos e evitar fraturas.

A base do tratamento com drogas é a administração oral de bifosfonatos, os quais inibem a ação dos osteoclastos, retardando assim a perda óssea. Entretanto,

na prática, esse tratamento não resulta em melhoria da BMD ou do escaneamento DEXA.



Fig 39.3 **Fraturas vertebrais múltiplas induzidas por esteroides.**

Osteoporose

- Osteoporose é uma das principais causas de morbidade e mortalidade na velhice.
- É caracterizada por redução na massa óssea por unidade de volume.
- Embora ambos os sexos apresentem uma perda gradual de massa óssea ao longo da vida, mulheres perdem massa óssea rapidamente nos anos que se seguem à menopausa.
- A perda óssea causada por osteoporose secundária pode ser acelerada por uma série de fatores como o uso de corticosteroides, fumo e imobilização.

3 Endocrinologia

40 Controle endócrino

Reguladores bioquímicos

Homeostase, a tendência de manter estabilidade, é essencial para a sobrevivência. É obtida por um sistema de mecanismos de controle. O controle endócrino é obtido por reguladores bioquímicos. Alguns são hormônios, ou seja, são liberados no sangue por glândulas especializadas para influenciar a atividade de células e tecidos em locais distantes. Outros são fatores parácrinos, que não são liberados na circulação, mas agem em células adjacentes, por exemplo a regulação do sistema imune. Finalmente, fatores autócrinos agem nas mesmas células responsáveis por sua produção. Essas diferentes formas de regulação estão ilustradas na [Figura 40.1](#).

Estrutura hormonal

Os diversos efeitos biológicos dos diferentes hormônios se refletem nas diferentes estruturas moleculares.

Três grandes classes são reconhecidas:

- *Peptídeos ou proteínas.* A maioria dos hormônios se encaixa nessa classe, apesar de variarem enormemente em tamanho. Por exemplo, o fator hipotalâmico hormônio liberador de tireotrofina possui apenas três aminoácidos, enquanto as gonadotrofinas da pituitária são grandes glicoproteínas com subunidades.
- *Derivados de aminoácidos.* Dentre estes estão os hormônios da tireoide e a adrenalina.
- *Hormônios esteroides.* Essa grande classe de hormônios inclui glicocorticoides e hormônios esteroides sexuais, todos estruturalmente derivados do colesterol.

Avaliação do controle endócrino

Muitas doenças endócrinas surgem de falhas nos mecanismos de controle ([Tabela 40.1](#)). A avaliação do controle endócrino apresenta dificuldades particulares.

- *Baixas concentrações.* As concentrações hormonais no sangue são, por vezes, tão baixas que ficam abaixo do limite inferior de detecção analítica. No passado, era frequentemente a resposta biológica aos hormônios que formava a base de

bioensaios relativamente brutos da atividade hormonal. A invenção dos imunoensaios, na década de 1960, revolucionou a endocrinologia, permitindo a medição de hormônios previamente abaixo dos limites de detecção. No entanto, apesar do refinamento da tecnologia de imunoensaio, por exemplo, pela introdução de anticorpos monoclonais, a medição de hormônios estruturalmente relacionados continua sendo um problema para o laboratório de bioquímica clínica, assim como a interferência nos imunoensaios (ver adiante).

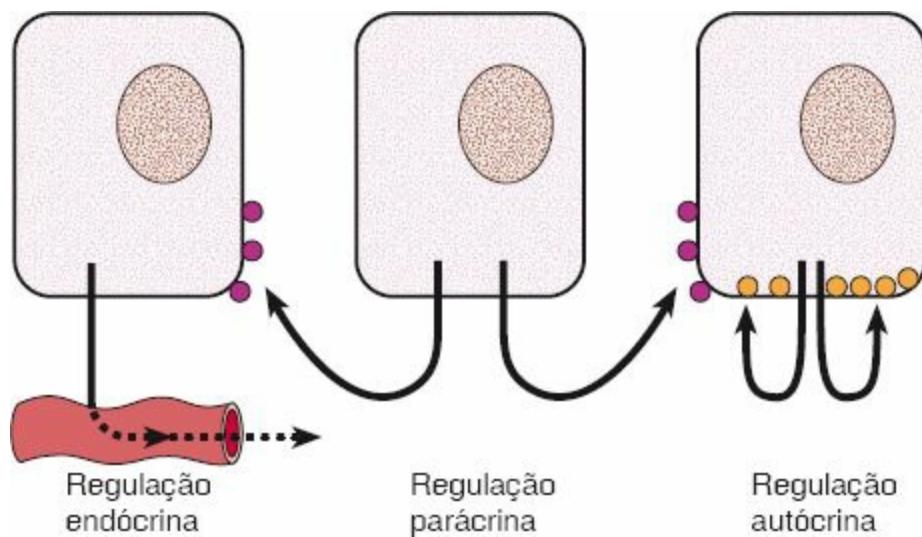


Fig 40.1 Regulação bioquímica da função celular.

- **Variabilidade.** Mesmo quando é possível medir a concentração de um hormônio de maneira precisa, o resultado de uma única medida pode ser difícil de interpretar. Isso se dá pois a concentração pode variar substancialmente por diversas razões, algumas delas ilustradas na [Figura 40.2](#). Por exemplo, devido ao fato do hormônio do crescimento ser liberado de maneira pulsátil, um nível indetectável não significa muito. O ritmo circadiano pronunciado do cortisol também faz com que a interpretação de uma única medida aleatória do cortisol, em uma amostra sem controle temporal, seja difícil ou impossível.
- **Ligação do hormônio.** Hormônios esteroides e da tireoide se ligam a glicoproteínas ligadoras de hormônio específicas no plasma. É a fração não ligada, ou “livre”, do hormônio que é biologicamente ativa. Uma falha na medição da proteína ligadora pode levar a um erro na interpretação dos resultados para o hormônio. Por exemplo, uma avaliação precisa do nível de androgênio requer a medição da globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG) além da testosterona; a partir das duas medidas o índice de androgênio livre é calculado.

Tipos de controle endócrino

Feedback negativo

O funcionamento básico de uma via de *feedback* negativo está representado na [Figura 40.3](#). Talvez seja mais fácil entender as características de uma via como essa usando um eixo particular como referência, por exemplo a tireoide. O hormônio A no eixo é o hormônio liberador de tireotrofina (TRH), o hormônio B é o hormônio estimulante da tireoide (TSH) e o hormônio C é o hormônio tireoidiano (T_4). Como o controle em um termostato, o hipotálamo estabelece o ponto ótimo de controle do sistema, secretando TRH em um nível determinado; isso corresponderá a uma concentração desejada de T_4 . Através do *feedback* negativo por T_4 , o hipotálamo mede qualquer diferença entre a concentração atual de T_4 e a concentração desejada e reajusta o nível de TRH (referência) de acordo. Isso estimula a liberação de TSH a partir da hipófise de forma log-linear, ou seja, o TSH aumenta exponencialmente com o aumento de TRH, permitindo um grau de controle extremamente preciso.

Feedback positivo

O controle por *feedback* negativo é ubíquo na endocrinologia, mas há um exemplo notável de *feedback* positivo. Durante a fase folicular do ciclo menstrual, a liberação do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) pelo hipotálamo flutua. Em resposta, tanto o hormônio folículo-estimulante (FSH) quanto o hormônio luteinizante (LH) são liberados pela hipófise; o FSH estimula os folículos em desenvolvimento a produzir quantidades crescentes de estrogênio. Em um momento particular no ciclo, o *feedback* do estrogênio sobre a produção de LH muda de negativo para positivo e a onda de LH resultante dispara a ovulação. Os motivos dessa mudança não são completamente compreendidos (afinal, o eixo hipotálamo–hipófise–ovário funciona normalmente como um *feedback* negativo), mas o *feedback* positivo requer que uma concentração limítrofe de estradiol (que se acredita ser em torno de 700 pmol/L) se mantenha por pelo menos 48 horas. As mudanças hormonais durante o ciclo menstrual normal estão ilustradas na página 101.

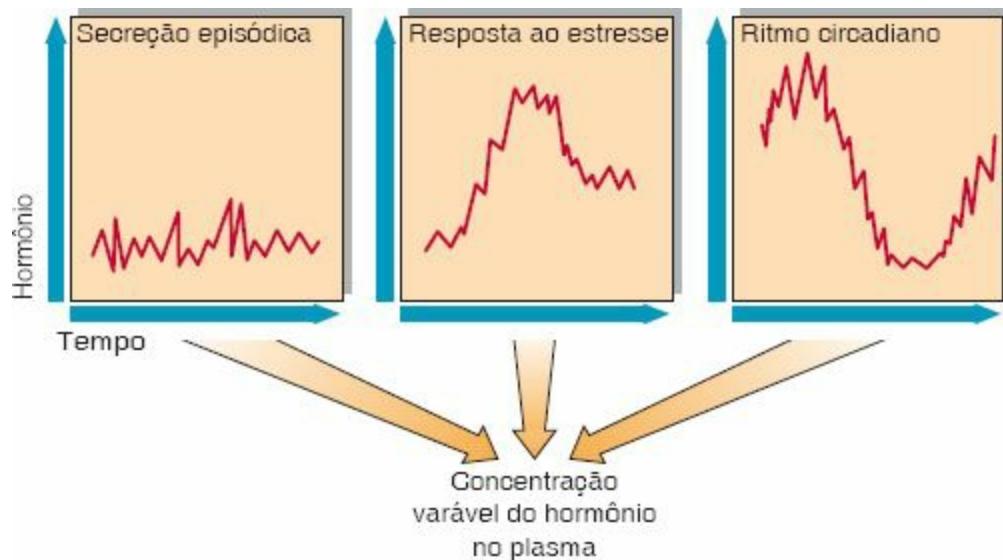


Fig 40.2 Razões pelas quais uma única medida de um hormônio no sangue pode ter pouco valor clínico.

Armadilhas na interpretação

- **Interferências no imunoensaio.** Até 40% da população pode ter anticorpos que podem interferir em imunoensaios, por interagirem tanto com a substância em análise quanto com o anticorpo sendo utilizado na mistura do imunoensaio. Esses anticorpos podem produzir resultados erroneamente mais altos ou mais baixos, com consequências potencialmente sérias. Essas interferências são inerentes ao soro do paciente, logo o controle de qualidade não irá detectar o problema. Se houver alguma discrepância entre os quadros clínico e bioquímico, ou se o resultado for totalmente inesperado, essa possibilidade deve sempre ser considerada. Esse tipo de problema é bem conhecido para alguns testes, por exemplo tiroglobulina e prolactina.
- **Respostas log-lineares.** Em resposta a alterações no TRH, o TSH pode aumentar exponencialmente. Esse tipo de relação significa que a importância biológica de um aumento no TSH de 1 para 5 mU/L é a mesma de um aumento de 10 para 50 mU/L. Ademais, esse tipo de relação se aplica a todas as trofinas liberadas pela adeno-hipófise, incluindo o hormônio do crescimento, o hormônio trófico para os fatores de crescimento similares à insulina. Interessantemente, a distribuição (enviesada) da prolactina no soro se comporta de maneira similar, como se ela também fosse uma trofina como o TSH ou ACTH, mesmo que até hoje nenhum hormônio controlado pela prolactina tenha sido identificado.

Testes dinâmicos de função

Nos casos em que os resultados da avaliação clínica e de exames bioquímicos

referenciais são incapazes de confirmar ou excluir um diagnóstico endócrino sério, testes dinâmicos de função podem ser necessários. De fato, esses exames são rotineiros para algumas desordens como a acromegalia. Eles são examinados em detalhe nas páginas 82-83.

Tabela 40.1 **Exemplos de doenças endócrinas**

Secreção exagerada

Doença de Cushing, na qual um adenoma da hipófise secreta ACTH

Secreção insuficiente

Hipotireoidismo primário, no qual a glândula tireoide é incapaz de produzir hormônio tireoidiano suficiente apesar da estimulação contínua pela TSH

Falhas na resposta ao hormônio

Pseudo-hipoparatiroidismo, em que os pacientes se tornam hipocalcêmicos apesar das concentrações plasmáticas elevadas de PTH, pois os órgãos-alvo não possuem um mecanismo de sinalização funcional

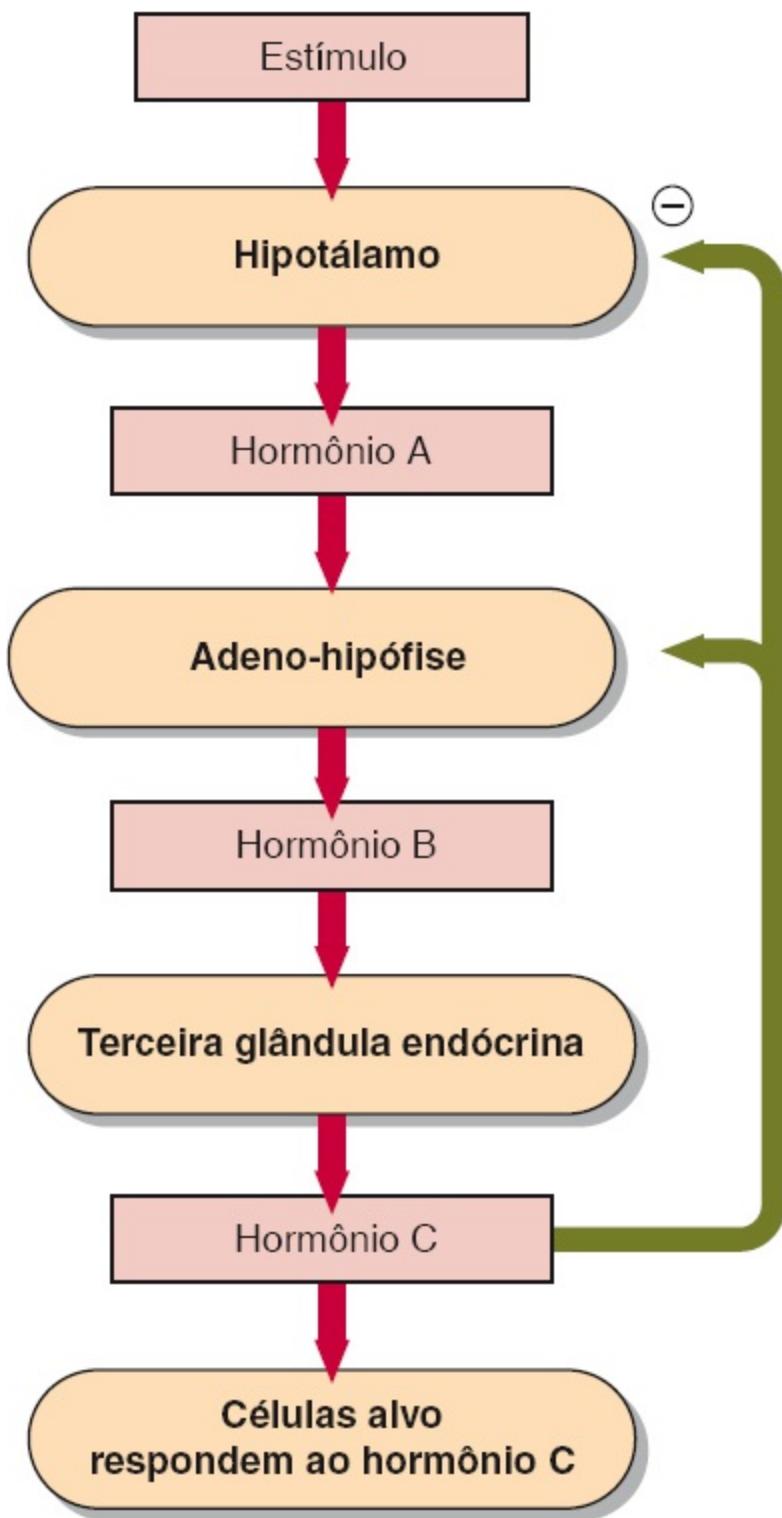


Fig 40.3 **Feedback negativo de um sistema hipotálamo– hipófise–glândula endócrina.**



Nota clínica

A imensa influência do estresse sobre o sistema endócrino faz com que o diagnóstico de desordens endócrinas em pacientes críticos seja muito difícil. Pacientes doentes podem ter hiperglicemia, cortisol sérico aumentado ou resultados anormais para hormônios tireoidianos. Esses resultados podem ser mal interpretados como diabetes melito, síndrome de Cushing ou doença da

tireoide, respectivamente.

Controle endócrino

- A endocrinologia é o estudo dos hormônios, uma classe de reguladores bioquímicos que são secretados no sangue para agirem em locais distantes no corpo.
- As concentrações de hormônios no plasma variam enormemente.
- Para uma clara demonstração de anormalidades da secreção ou regulação hormonal, testes dinâmicos são frequentemente necessários.

41 Testes funcionais dinâmicos

Uma grande parte da endocrinologia clínica lida com doenças que envolvem a deficiência ou o excesso de hormônios. Nem sempre é possível diagnosticar essas doenças com base em avaliações clínicas ou exames laboratoriais estáticos. Testes dinâmicos de função (DFTs) envolvem o estímulo ou a supressão de um determinado eixo hormonal e a observação da resposta hormonal apropriada. Em geral, se houver a suspeita de uma deficiência, deve-se utilizar um teste de estimulação; se a suspeita for de excesso, um teste de supressão é utilizado. Frequentemente, o estímulo é um análogo exógeno de um hormônio trófico; em outros casos, é fornecido por um estresse bioquímico ou físico, por exemplo, hipoglicemia ou exercício.

Nas páginas subsequentes, procedimentos individuais de DFT serão discutidos no contexto de eixos hormonais específicos. Vamos descrever aqui os princípios que sustentam alguns desses DFTs e observar certos aspectos de sua interpretação. As abreviações utilizadas para os diversos hormônios e testes estão listadas nas [Tabelas 41.1](#) e [41.2](#), respectivamente.

Teste de estresse por insulina

Esse teste é realizado quando se suspeita de hipopituitarismo. Também é conhecido como teste de tolerância à insulina. Administra-se insulina suficiente para produzir um estresse hipoglicêmico (glicose no sangue $< 2,2 \text{ mmol/L}$). Essa manobra testa a capacidade da adeno-hipófise de responder, produzindo ACTH e GH. Mede-se o cortisol ao invés do ACTH; assume-se que as adrenais são capazes de responder normalmente ao ACTH. Um pico de GH acima de $6 \mu\text{g/L}$ é considerado como evidência de uma reserva adequada. Para o cortisol, não há um consenso sobre qual resposta deve ser considerada adequada; no entanto, qualquer valor abaixo de 500 nmol/L é inadequado e, muitos endocrinologistas utilizam valores de corte substancialmente superiores a esse, por exemplo 550 nmol/L . A [Figura 41.1](#) mostra um exemplo de resultados de um teste de estresse por insulina.

Teste de TRH

O TRH é administrado por via intravenosa em bolo; coleta-se o sangue em 0, 20 e 60 minutos ([Fig. 41.2](#)). Em indivíduos normais, o TRH desencadeia uma

elevação rápida tanto de TSH quanto de prolactina. Esse teste pode ser utilizado para avaliar a adequação das reservas da adeno-hipófise, ou para avaliar uma suspeita de doença hipotalâmica, na qual a resposta do TSH ao TRH se encontra caracteristicamente retardada (TSH mais alto em 60 minutos que em 20 minutos). De forma muito menos frequente, pode ser indicado em casos de suspeita de hiper ou hipotireoidismo ou doença da tireoide subclínica. Nos casos em que há *feedback* negativo prolongado devido ao hipertireoidismo, a resposta hipofisária ao TRH é mínima (TSH aumenta em $< 2 \text{ mU/L}$); por outro lado, uma resposta de TSH exagerada ($> 25 \text{ mU/L}$) é observada no hipotireoidismo.

Tabela 41.1 **Abreviações de alguns hormônios**

Hormônio adrenocorticotrófico	ACTH
Arginina vasopressina	AVP
Hormônio liberador de corticotropina	CRH
Hormônio folículo-estimulante	FSH
Hormônio liberador de gonadotrofina	GnRH
Hormônio do crescimento	GH (ou HGH)
Hormônio liberador de hormônio do crescimento	GHRH
Hormônio luteinizante	LH
Hormônio paratireoidiano	PTH
Hormônio estimulante da tireoíde	TSH
Hormônio liberador de tireotrofina	TRH
Tiroxina	T ₄
Tri-iodotironina	T ₃

Tabela 41.2 **Abreviações comumente utilizadas para vários testes de função dinâmica**

IST	Teste de estresse por insulina
OGTT	Teste de tolerância à glicose oral
SST	Teste curto de Synacthen®
DST	Teste de supressão por dexametasona
CAPFT	Teste combinado de função da adeno-hipófise

Teste de GnRH

Em adultos normais, o GnRH produz um aumento marcante em LH e um menor aumento em FSH; incrementos típicos esperados em adultos são $> 15 \text{ U/L}$ para LH e $> 2 \text{ U/L}$ para FSH. Em crianças, a resposta de FSH é maior que a de LH. Esse teste é indicado quando há evidência clínica ou bioquímica de

hipogonadismo, particularmente na ausência dos aumentos compensatório em LH e FSH. Pode ser realizado sozinho ou como parte de um teste combinado da função da adeno-hipófise (p. 85). Esse último consiste simplesmente na realização simultânea dos três DFTs descritos anteriormente (IST, teste de TRH e teste de GnRH). Conjuntamente, eles fornecem uma avaliação abrangente das reservas adeno-hipofisárias.

Medicina Bioquímica

Serviços de Laboratório Clínico

Nome:	Sexo: F	PID: 2702601234	Nascimento: 27 Fev 1960
N/W Medicina Bioquímica			Nº do lab.: C03000033
			NBIOG MURM2H

TESTE DE ESTRESSE POR INSULINA

Tempo	Glicose mmol/L	Cortisol nmol/L	GH mU/L	TSH mU/L	T4 LIVRE pmol/L	FSH U/L	LH U/L	Estradiol pmol/L
0 min	4,1	295	0,1	1,3	4,2	0,8	0,5	<70
30	0,5	374	0,4					
60	0,8	354	0,2					
90	2,1	261	10,0					
120	3,9	182	3,5					

Comentários do lab.:	(1) Hipoglicemia adequada atingida (2) Resposta de cortisol inadequada (3) Resposta de GH inadequada (4) TSH claramente não compensando para T4 livre baixo - teste de TRH desnecessário (5) Resultados do eixo gonadal consistentes com hipogonadismo secundário	Data/Hora da amostra 27 Fev
----------------------	---	--------------------------------

Requerimento feito: 27 Fev 12:30

Relatório Impresso: 5 Mar

RELATÓRIO RECEBIDO

INICIAIS DO MÉDICO

Fig 41.1 Resultados de um teste de estresse por insulina.

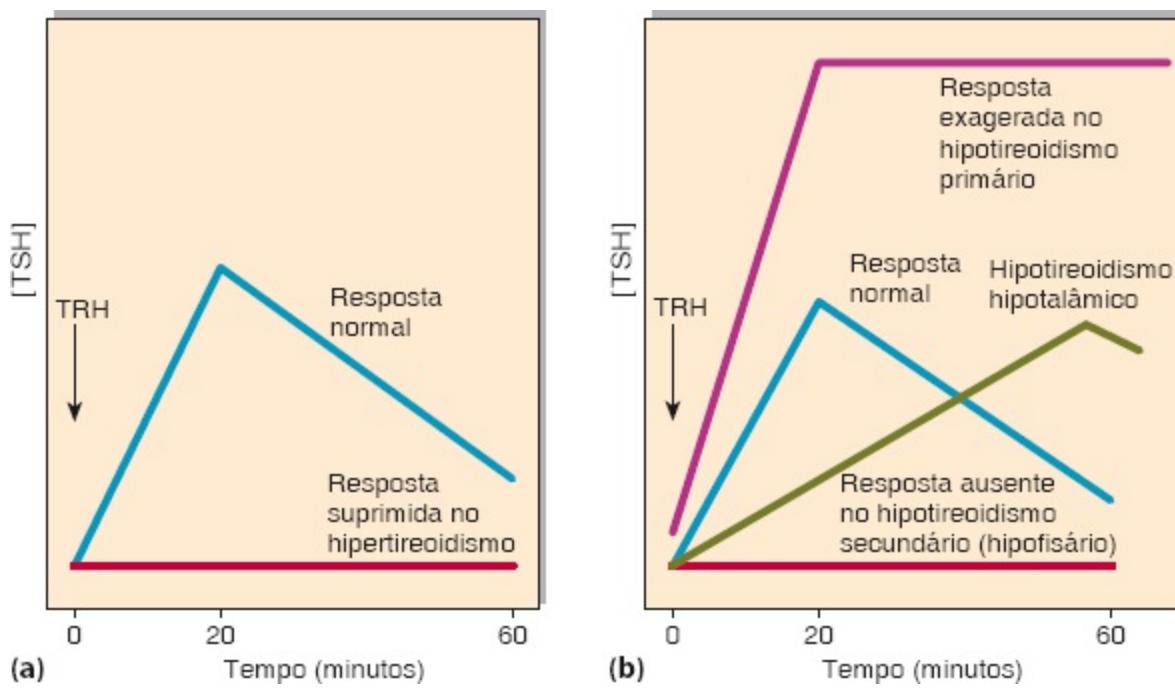


Fig 41.2 **Resposta hipofisárias ao TRH.** (a) Usado na avaliação de hipertireoidismo. (b) Usado na avaliação de hipotireoidismo hipofisário ou hipotalâmico.

Teste de tolerância à glicose oral com medição de GH

Assim como a hipoglicemia estimula a secreção de GH, a hiperglicemia a suprime. Essa é a base do teste de tolerância à glicose oral (OGTT) com medição de GH. Adultos normais suprimem o GH para $< 1 \mu\text{g/L}$, mas pacientes com acromegalia não; a incapacidade de suprimir é então altamente sugestiva de acromegalia. Após o tratamento, pacientes incapazes de suprimir o GH abaixo de $2 \mu\text{g/L}$ apresentam maior prevalência de diabetes, doenças cardíacas e hipertensão.

Testes com Synacthen®

Teste curto com Synacthen®

O teste curto com Synacthen® (SST) é um dos DFTs realizados com maior frequência. O procedimento está descrito na página 97. Dos três critérios utilizados para definir uma resposta normal (Fig. 48.3 na p. 97), o cortisol final é o mais importante e o incremento o menos importante. Assim como no IST, não há consenso quanto ao que constitui uma resposta adequada de cortisol ao Synacthen®; valores de corte para o nível final variam entre 500 e 580 nmol/L.

Teste longo com Synacthen®

Nos casos de respostas inadequadas ou equívocas a um SST, pode não ficar claro

se a insuficiência adrenal é primária ou secundária a uma doença hipofisária ou hipotalâmica. A insuficiência adrenal secundária é observada mais frequentemente após o tratamento prolongado com esteroides, que leva à supressão central do eixo. Se o SST for repetido após a administração de uma dose muito maior de Synacthen® (1 mg) pode-se observar uma resposta normal, confirmando o diagnóstico.

Testes de supressão com dexametasona

A dexametasona é um esteroide exógeno que mimetiza o *feedback* negativo dos glicocorticoides endógenos. Os testes de supressão com dexametasona (DSTs) são importantes na avaliação de suspeitas de hiper-reactividade do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal.

Teste de supressão com baixas doses de dexametasona

Em sua forma mais simples, o DST de baixa dose – geralmente realizado em um ambiente ambulatorial – envolve a administração por via oral de 1 mg de dexametasona ao paciente às 23 h e o retorno deste na manhã seguinte, às 8 h ou 9 h para uma avaliação do cortisol no sangue. Se o cortisol foi suprimido para < 50 nmol/L, a superprodução de cortisol é improvável e normalmente nenhuma outra medida precisa ser tomada.

Teste de supressão com altas doses de dexametasona

A incapacidade de supressão em resposta a baixas doses de dexametasona pode ocorrer devido à produção autônoma de ACTH pela hipófise (doença de Cushing), ou pela produção ectópica de ACTH (geralmente maligna), ou pela produção adrenal de cortisol (p. 98). O DST de alta dose (8 mg) é utilizado para distinguir entre as duas primeiras opções. A produção de ACTH na doença de Cushing é geralmente suprimida em resposta a altas doses de dexametasona, enquanto a produção maligna de ACTH geralmente não é suprimida.

Testes dinâmicos de função – variações no protocolo

Protocolos para DFTs individuais variam de um centro para outro. Por exemplo, uma amostra adicional de cortisol é coletada em 60 minutos em alguns protocolos de SST, apesar de isso raramente alterar a interpretação do SST. Da mesma forma, o teste longo com Synacthen® pode ser realizado ao longo de um dia inteiro, com o Synacthen® 1 mg administrado pela manhã e as amostras de cortisol coletadas por até 24 horas; outros realizam o teste como descrito na

página 97. As razões para os diferentes protocolos são frequentemente práticas e não baseadas em evidências, mas é sempre bom verificar junto ao laboratório antes de realizar um DFT.



Nota clínica

A hipoglicemias induzida por insulina tem a intenção de induzir estresse. Se um paciente necessitar de tratamento com glicose intravenosa para corrigir uma hipoglicemia severa, o exame não deve ser interrompido. Nesses casos, obviamente, um estresse adequado foi alcançado e ainda pode-se obter informações úteis.

Testes dinâmicos de função

- Testes dinâmicos de função são frequentemente necessários para o diagnóstico de desordens endócrinas.
- Esses testes envolvem o estímulo ou a supressão de um eixo hormonal particular.
- Muitos destes testes são complexos e requerem atenção cuidadosa e cronometragem apropriada das amostras para que os resultados façam sentido.

42 Função hipofisária

A glândula hipófise

A função hipofisária é regulada pelo hipotálamo, ao qual está ligada pelo pedúnculo hipofisário, que compreende capilares sanguíneos portais e fibras nervosas. A adeno-hipófise sofre influência de vários hormônios estimulatórios e inibitórios através desses capilares. A neuro-hipófise é um conjunto de terminações nervosas especializadas derivadas do hipotálamo.

Hormônios adeno-hipofisários

- *TSH (hormônio estimulante da tireoide)* age especificamente na glândula tireoide para eliciar a secreção de hormônios tireoidianos.
- *ACTH (hormônio adrenocorticotrófico)* age especificamente no córtex adrenal para eliciar a secreção de cortisol.
- *LH (hormônio luteinizante)* e *FSH (hormônio folículo-estimulante)*, conhecidos conjuntamente como gonadotrofinas, agem cooperativamente nos ovários nas mulheres e nos testículos nos homens para estimular a secreção de hormônios sexuais e o processo reprodutivo.
- *GH (hormônio do crescimento)* age diretamente em diversos tecidos para modular o metabolismo. Combustíveis metabólicos (p. ex. glicose, ácidos graxos livres), por sua vez, modificam a secreção de GH.
- A *prolactina* age diretamente nas glândulas mamárias para controlar a lactação. A função das gônadas fica comprometida na presença de concentrações elevadas de prolactina circulante.

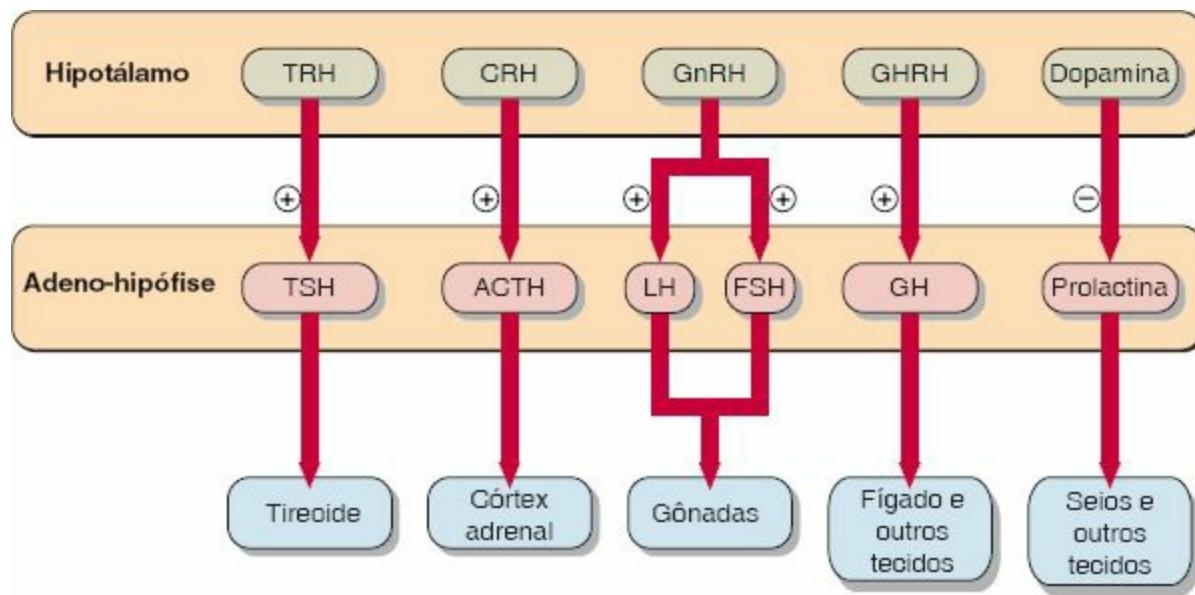


Fig 42.1 **Fatores hipotalâmicos que regulam as funções da adeno-hipófise.**

A [Figura 42.1](#) mostra os fatores hipotalâmicos que controlam a secreção de hormônios pela adeno-hipófise

Hiperprolactinemia

A hiperprolactinemia é comum e pode causar infertilidade em ambos os sexos. Os sinais iniciais em mulheres são a amenorreia e a galactorreia, enquanto que em homens pode não haver sinais precoces, e a primeira indicação da presença de um prolactinoma pode ser a interferência de um grande tumor nos nervos óticos. Dentre as causas da hiperprolactinemia estão:

- estresse (a punção venosa pode ser suficiente para elevar a prolactina plasmática em alguns pacientes)
- fármacos (p. ex. estrogênios, fenotiazinas, metoclopramida, α-metil dopa)
- convulsões (agudamente)
- hipotireoidismo primário (a prolactina é estimulada pela TRH elevada)
- outras doenças hipofisárias.

Se essas causas forem excluídas, o diagnóstico diferencial fica entre:

- um prolactinoma (um tumor hipofisário secretor de prolactina, comumente um microadenoma)
- hipersecreção idiopática, que pode ser causada por secreção deficiente de dopamina, o fator hipotalâmico que inibe a liberação de prolactina.

A diferenciação entre esses dois, após a exclusão de estresse, fármacos e outras doenças, se dá pelo imageamento detalhado da hipófise conjuntamente com

testes dinâmicos de secreção de prolactina. Observa-se um aumento na prolactina sérica após a administração de TRH ou metoclopramida na hiperprolactinemia idiopática, mas não na presença de um tumor hipofisário.

Em uma pequena parte dos casos, a prolactina elevada se deve à presença de macropro-lactina, um complexo imune.

Hormônios da neuro-hipófise

Neurônios hipotalâmicos sintetizam arginina vasopressina (AVP) e ocitocina, que passam através do pedúnculo hipofisário para a neuro-hipófise, onde são armazenados em grânulos nos terminais nervosos bem próximos às veias sistêmicas.

A secreção de AVP, também conhecida como hormônio antidiurético (ADH), é estimulada por:

- aumento na osmolalidade plasmática por meio dos osmorreceptores hipotalâmicos
- redução severa no volume sanguíneo por meio dos barorreceptores
- estresse e náusea.

O papel da AVP, na regulação de fluidos e eletrólitos é discutida nas páginas 14-15. Um tumor na adeno-hipófise pode causar uma deficiência na secreção desse hormônio neuro-hipofisário, surgindo como consequência o diabetes insípido.

A ocitocina é liberada em resposta à sucção no seio e às contrações uterinas no início do parto.

Tumores hipofisários

Diagnóstico

Tumores hipofisários podem ser funcionais (significando que eles secretam hormônios) ou não funcionais. A [Figura 42.2](#) mostra incidência de diferentes tipos de tumores. Efeitos locais incluem dores de cabeça, papiledema e defeitos no campo visual. Pode haver sinais específicos de excesso hormonal particularmente na acromegalia, síndrome de Cushing e prolactinoma. Pode haver sinais de hipopituitarismo na pele, cabelos e musculatura.

O impacto do tumor na função da hipófise deve ser avaliado por testes de função dinâmicos. Células secretoras de GH e ACTH são as mais vulneráveis, e um teste de tolerância à insulina (p. 82) pode ser suficiente. No entanto, a avaliação abrangente das reservas da adeno-hipófise requer um teste combinado da função hipofisária ([Fig. 42.3](#)). Administra-se TRH, GnRH e insulina. Todos os

hormônios são avaliados em 0, 30 e 60 minutos e a GH, adicionalmente, em 90 e 120 minutos. Também é comum a avaliação das funções basais da tireoide (tiroxina) e das gônadas (testosterona ou estradiol).

A administração de insulina é contraindicada em casos confirmados de doença coronariana ou epilepsia. O médico deve estar presente durante todo o teste e deve haver dextrose e hidrocortisona intravenosos disponíveis para o caso de uma hipoglicemia prolongada, resultando em neuroglicopenia, por exemplo, perda da consciência ou síncope.

Devido aos riscos associados, a hipoglicemia induzida por insulina está sendo substituída pela administração GHRH e CRH para investigar a secreção de GH e cortisol.

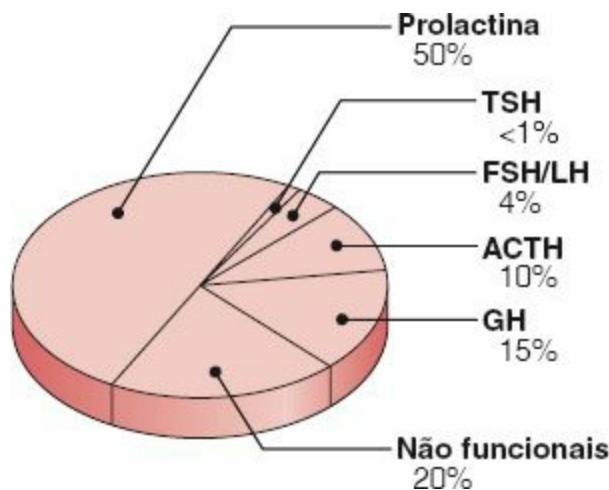


Fig 42.2 Incidência de diferentes tipos de tumor hipofisários.

Tratamento

- **Clínico.** Agonistas dopaminérgicos como bromocriptina e cabergolina são amplamente utilizados para tratar a hiperprolactinemia, especialmente as causadas por microprolactinomas. Também podem ser utilizados para diminuir prolactinomas suprasselares grandes antes da cirurgia.
- **Cirurgia.** A hipofisectomia transesfenoidal é o procedimento padrão. Rotineiramente, administram-se esteroides (geralmente hidrocortisona) a pacientes submetidos a esse procedimento, para o caso deles serem incapazes de desencadear uma resposta adequada de cortisol ao estresse da operação. Pelo mesmo motivo, a realização de uma avaliação pós-operatória das reservas hipofisárias deve ser postergada por vários dias.
- **Radiação.** O impacto da radiação na função hipofisária é cumulativo, e pacientes irradiados necessitam de testes dinâmicos de função anuais de suas reservas adeno-hipofisárias.

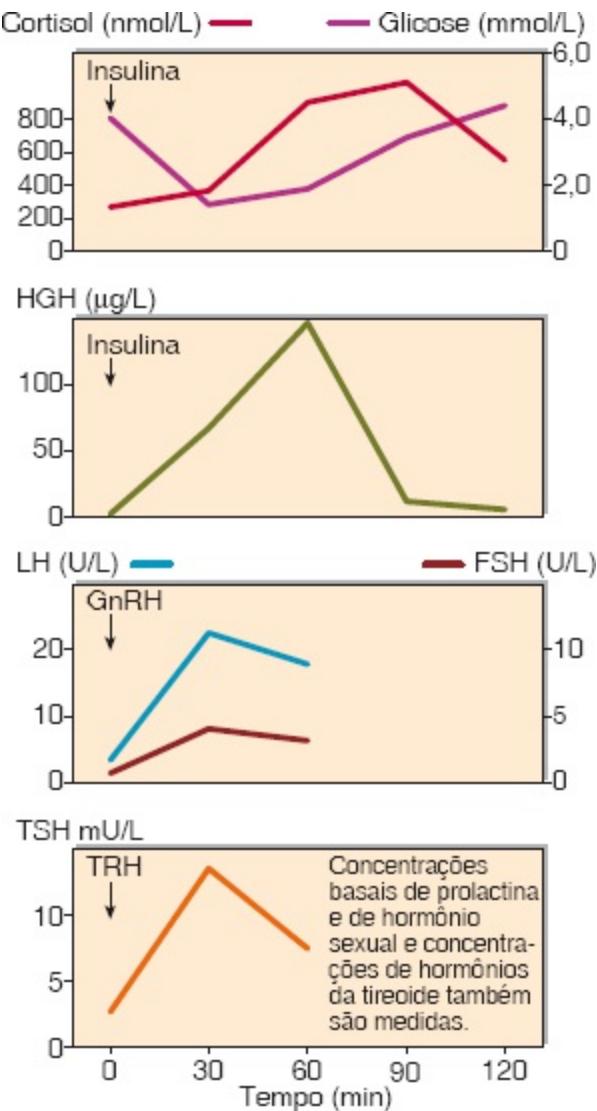


Fig 42.3 Resposta normal ao teste combinado da função da adeno-hipófise.

Hipopituitarismo

Há muitas causas de hipopituitarismo, uma condição relativamente incomum na qual há deficiências em uma ou mais funções hipofisárias. Dentre essas causas estão tumores, infarto, trauma, malformação congênita, infecção e desordens hipotalâmicas.

A apresentação clínica do hipopituitarismo depende da idade do paciente. Na infância, estatura baixa ou desenvolvimento deficiente podem ser indicativos dessa condição. Durante a idade reprodutiva, as mulheres podem apresentar amenorreia ou infertilidade. Os homens podem apresentar diminuição da libido ou falta de características sexuais secundárias. Pacientes idosos podem reclamar de problemas relacionados à deficiência de ACTH ou TSH, como hipoglicemia ou hipotermia.

Caso clínico 32

Um homem de 36 anos reclamou de problemas na visão enquanto dirigia, particularmente à noite. Após a avaliação clínica e bioquímica inicial, um teste combinado de estimulação da hipófise foi realizado (insulina 0,1 U/kg, TRH 200 µg, GnRH 100 µg, IV.).

Tempo (min)	Glicose mmol/L	Cortisol nmol/L	GH µg/L	PRL mU/L	FSH –	LH U/L –	TSH mU/L	T4 livre pmol/L	Testosterona nmol/L
0	3,6	320	0,5	17.000	<0,7	<1,0	<1,0	6	6,1
30	0,9	310	0,6	16.400	0,8	3,7	2,7		
60	1,8	380	0,5	18.000	1,2	3,7	4,1		
90	2,7	370	0,7						
120	3,3	230	0,4						

- Uma dose de insulina mais baixa que a normal foi administrada. Por quê?
- Qual é o diagnóstico mais provável?
- Que precauções devem ser tomadas antes da cirurgia? *Comentário na p. 167.*



Nota clínica

Técnicas de imageamento, em conjunto com evidências bioquímicas, são muito importantes no diagnóstico de tumores hipofisários.

Função hipofisária

- Já foram identificados adenomas secretando cada um dos hormônios da adeno-hipófise.
- Cerca de 20% dos tumores hipofisários parecem não secretar hormônios.
- É importante estabelecer se um tumor hipofisário, seja ele secretor de hormônio ou não, interferiu em outras conexões hipotálamo-hipofisárias.
- A hiperprolactinemia é comum. Depois que estresse, fármacos ou outras doenças tenham sido descartadas como possíveis causas, testes dinâmicos e radiologia detalhada são utilizados para diferenciar entre prolactinoma e hipersecreção idiopática.
- O hipopituitarismo é incomum; a apresentação clínica depende da idade do paciente.

43 Desordens do crescimento e acromegalía

Crescimento normal

O crescimento em crianças pode ser dividido em três estágios (Fig. 43.1). Um rápido crescimento ocorre durante os primeiros dois anos de vida; a taxa sofre influência das condições *in utero*, assim como da adequação da nutrição no período pós-natal. O próximo estágio é de um crescimento relativamente estável por cerca de 9 anos e é controlado principalmente pelo hormônio do crescimento (GH). Se a hipófise não produzir hormônio do crescimento suficiente, a taxa anual de crescimento durante esse período pode cair pela metade e a criança terá baixa estatura. O crescimento repentino e acelerado observado na puberdade é causado pelos hormônios sexuais em adição à secreção contínua de GH. A Figura 43.2 descreve a regulação da secreção do GH.

O GH é apenas um dos muitos hormônios envolvidos no crescimento. Fatores de crescimento semelhantes à insulina, tiroxina, cortisol, esteroides sexuais e a insulina também estão envolvidos.

Insuficiência de hormônio do crescimento

Qualquer criança cuja altura esteja abaixo do terceiro percentil em uma tabela padrão, ou que apresente uma taxa de crescimento lenta, deve ser examinada. Se a deficiência de GH for diagnosticada e houver necessidade de tratamento, quanto antes este se iniciar, melhores são as chances da criança eventualmente atingir uma altura normal.

A insuficiência de hormônio do crescimento é uma causa rara de comprometimento do crescimento físico. É importante diferenciar as crianças cujo crescimento lento ou insuficiência no crescimento se deve a doenças ou debilidades e aquelas cuja baixa estatura é uma variação normal da população. As causas de baixa estatura são:

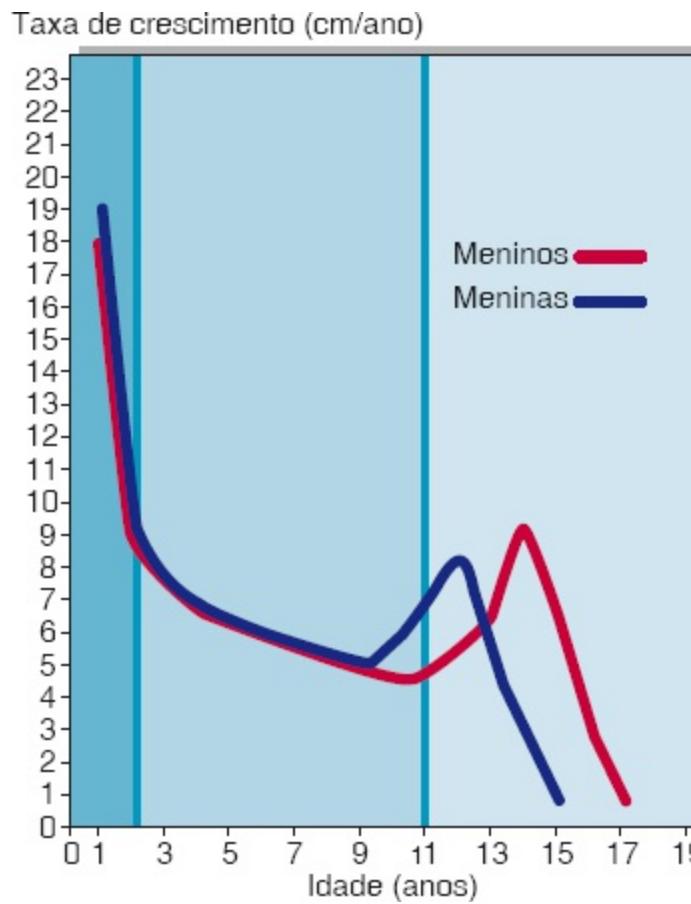


Fig 43.1 **Curva da velocidade mediana de crescimento para meninos e meninas mostrando os três estágios do crescimento.**

- ter ambos os pais pequenos
- doenças hereditárias como acondroplasia, a causa mais comum de nanismo severo
- má nutrição
- doenças sistêmicas crônicas, como doença renal, desordens gastrointestinais ou doença respiratória
- transtornos hormonais.

Gráficos padrão relacionando a idade e a altura estão disponíveis para a população normal. Medições precisas da altura devem ser feitas para estabelecer se a criança é baixa para sua idade cronológica. Essas medições são repetidas após 6 e 12 meses para avaliar a taxa de crescimento. A altura dos pais também deve ser avaliada. A idade óssea é o melhor preditivo da altura final em uma criança de baixa estatura; ela é determinada pelo exame radiológico da mão e do pulso. Na maioria das desordens do crescimento, a idade óssea se encontra retardada e possui pouco valor diagnóstico, mas se avaliada conjuntamente com a altura e a idade cronológica, é possível obter um predição da altura final.

Testes de insuficiência de hormônio do crescimento

A deficiência de hormônio do crescimento pode estar presente desde o nascimento ou devido a falhas posteriores na hipófise. Diversos testes estimulatórios vêm sendo usados para avaliar a deficiência de GH. As concentrações séricas de GH se elevam em resposta ao exercício, e isso pode ser utilizado como um teste preliminar de triagem. Elas também se elevam durante o sono, e altas concentrações em uma amostra noturna podem excluir o diagnóstico de deficiência de GH. A falta de uma resposta de GH ao estresse do exercício ou à clonidina, um potente estimulante da secreção de GH, é diagnóstico. Recentemente, alguns médicos/profissionais abandonaram o uso de hipoglicemias induzida por insulina como um teste diagnóstico em crianças devido aos seus riscos e, portanto, utilizam em seu lugar o teste de estimulação com arginina.

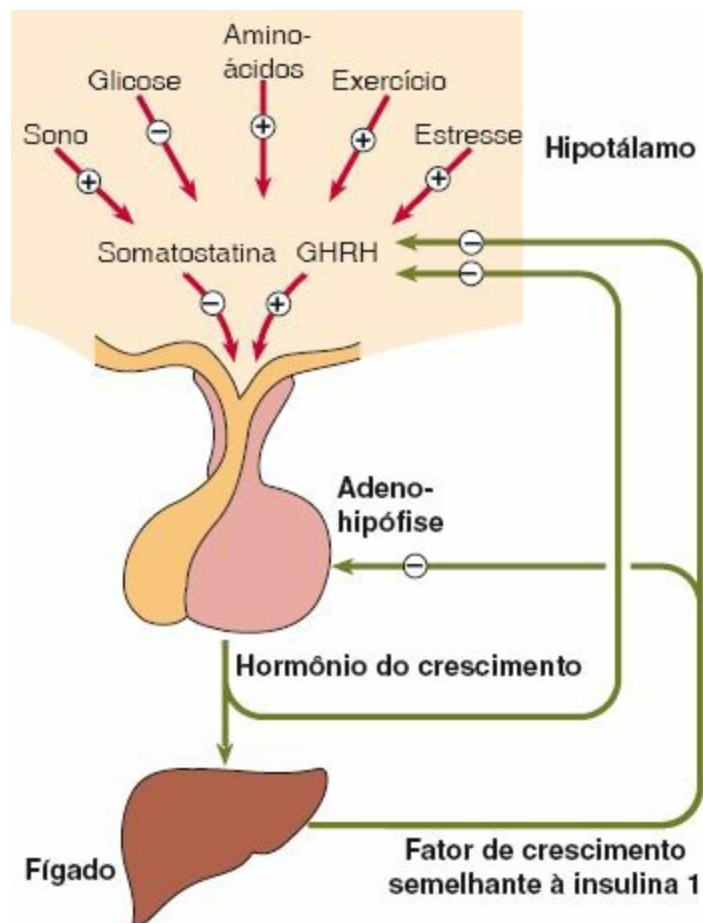


Fig 43.2 A regulação normal da secreção de GH.



Nota clínica

No exame de crianças com aparência normal e baixa estatura, também se deve considerar a doença celíaca. O diagnóstico é frequentemente ignorado.

A resposta do GH à estimulação requer a presença de esteroides sexuais. Logo,

crianças pré-púberes e adultos hipogonadais necessitam de “preparo” pela administração de testosterona ou estrogênio antes da avaliação das reservas de GH.

Medições do hormônio do crescimento na urina vêm sendo cada vez mais utilizadas para avaliar uma possível falta de hormônio do crescimento em crianças. Avaliações randômicas de IGF1 podem ter alguma utilidade. Níveis dentro do intervalo de referência excluem a deficiência de GH.

Tratamento

GH geneticamente desenvolvido está disponível e é utilizado no tratamento do pequeno grupo de crianças com deficiência de GH comprovada.



Fig 43.3 **Fotografia clínica de um paciente com acromegalia.**

Crescimento excessivo

O excesso de hormônio do crescimento em crianças é caracterizado pelo crescimento linear extremamente rápido (gigantismo). A condição é incomum e se deve mais frequentemente a um tumor hipofisário secretor de GH. Outras causas de alta estatura são raras e incluem:

- **Hipertireoidismo.** Uma taxa de crescimento elevada, com idade óssea avançada,

é uma característica do hipertireoidismo em crianças, ou crianças com hipotireoidismo com reposição excessiva de tiroxina.

- *Desordens hereditárias* como a síndrome de Klinefelter (um cariótipo 47 XXY). A deficiência relativa na testosterona está associada ao fechamento epifisário retardado.
- *Hiperplasia adrenal congênita*. (CAH pode causar um crescimento somático acelerado em crianças, mas geralmente leva a alturas subótimas em adultos devido ao fechamento epifisário prematuro, resultante de um excesso de androgênio.)

Acromegalia

O aumento da secreção de GH tardio, após a fusão das epífises ósseas, causa acromegalia (Fig. 43.3). A causa mais provável é o adenoma hipofisário. Dentre as características clínicas estão:

- características faciais grosseiras
- espessamento de tecidos moles, por exemplo, nos lábios
- mãos características "em espada"
- mandíbula saliente (prognatismo)
- sudorese
- baixa tolerância à glicose ou diabetes melito.

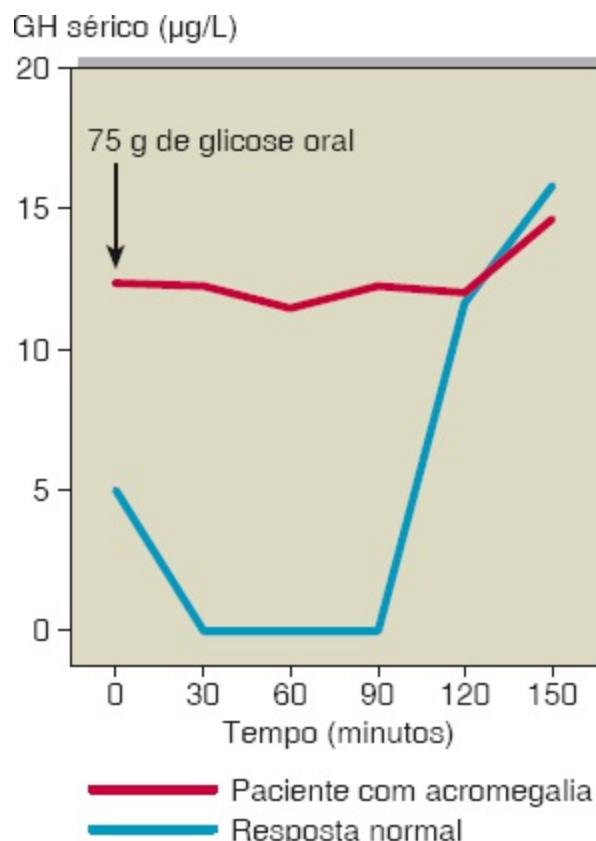


Fig 43.4 A resposta do GH em um teste de tolerância à glicose em um indivíduo normal e em um paciente com acromegalia.

Diagnóstico

O diagnóstico formal de acromegalia requer um teste de tolerância à glicose oral com medição de GH (pp. 82-83). Pacientes com acromegalia não apresentam supressão completa em resposta à hiperglicemias (Fig 43.4), e, de fato, em alguns pacientes se observa um aumento paradoxal no GH.

O IGF 1 é produzido em resposta ao GH e fornece informações bioquímicas adicionais úteis. Atualmente ele é medido rotineiramente no momento do diagnóstico e especialmente no monitoramento da acromegalia tratada, com níveis elevados sugerindo uma doença ativa. Outras medidas, por exemplo, a proteína ligadora de IGF 3 (IGFBP3), ainda não são amplamente utilizadas clinicamente.

Tratamento

- **Cirurgia.** Hipofisectomia transesfenoidal é a primeira escolha de tratamento para a maioria dos pacientes com acromegalia. Seu sucesso depende do tamanho do tumor.
- **Radiação.** É geralmente reservada a pacientes nos quais a doença permanece ativa apesar da cirurgia. Pode levar anos para que sejam alcançados níveis seguros de GH após a irradiação da hipófise. Nesse ínterim, o tratamento clínico faz-se necessário.
- **Clínico.** Agonistas dopaminérgicos como a bromocriptina foram amplamente utilizados no passado, mas as taxas de resposta eram baixas. O desenvolvimento de análogos sintéticos da somatostatina com ação prolongada, como a octreotida, transformou o tratamento clínico da acromegalia. Esses fármacos são caros e têm efeitos colaterais, e é importante selecionar pacientes de acordo com sua responsividade, avaliando-se o GH após a administração de octreotida (teste de supressão por octreotida).

Caso clínico 33

James tem 5 anos de idade e é muito menor que seus colegas de classe. Sua taxa de crescimento vem sendo monitorada e caiu marcadamente no último ano. Ele é uma criança ativa, e um exame determinou que possui proporções corporais normais. Sua mãe e seu pai possuem altura mediana. Sua idade óssea é de uma criança de 3 anos.

- Que testes bioquímicos seriam apropriados para examinar esse garoto?

Desordens do crescimento e acromegalía

- A deficiência de GH é uma causa rara de baixa estatura em crianças e só é investigada depois que outras causas de baixa estatura tenham sido eliminadas.
- O diagnóstico de deficiência de GH é feito quando o GH sérico não se eleva em resposta a estímulos.
- O gigantismo em crianças é causado por uma secreção elevada de GH, geralmente devido a um tumor hipofisário. A acromegalía é a consequência de um aumento na secreção de GH em adultos.
- A falta de supressão de níveis séricos de GH em resposta ao teste de tolerância à glicose é o teste diagnóstico para acromegalía.
- As concentrações séricas de IGF 1 são úteis no diagnóstico da acromegalía e no monitoramento do tratamento.

44 Patofisiologia da tireoide

Introdução

A tiroxina (T_4) e a tri-iodotironina (T_3) são conjuntamente conhecidos como “hormônios tireoidianos”. Eles são sintetizados na glândula tireoide pela iodinação e acoplamento de duas moléculas de tirosina enquanto ligadas a uma proteína complexa chamada tiroglobulina. O hormônio T_4 possui quatro átomos de iodo, enquanto o T_3 tem três (Fig. 44.1).

A glândula tireoide secreta principalmente T_4 cuja concentração no plasma é em torno de 100 nmol/L. Os tecidos periféricos, especialmente o fígado e os rins, fazem a deiodinação do T_4 produzindo aproximadamente dois terços do T_3 circulante, presente em uma concentração mais baixa de cerca de 2 nmol/L. A maioria das células é capaz de absorver T_4 e deiodiná-lo formando o T_3 que possui maior atividade biológica. É o T_3 que se liga aos receptores e desencadeia o efeito final dos hormônios tireoidianos no órgão. Alternativamente, o T_4 pode ser metabolizado em T_3 reverso (rT_3) que não possui atividade biológica. Ao modular as produções relativas de T_3 e rT_3 , os tecidos podem fazer o “ajuste fino” da atividade tireoidiana local. O mecanismo exato pelo qual esse ajuste é realizado ainda não é completamente compreendido.

Bócio

O bócio é a glândula tireoide aumentada (Fig. 44.2). Pode estar associado ao hipotireoidismo, hipertireoidismo ou um estado eutireóideo. Globalmente, a deficiência de iodo é a causa mais comum de bócio. A OMS estima que aproximadamente dois bilhões de pessoas possuem uma ingestão insuficiente de iodo, fazendo com que essa seja a causa evitável mais comum de problemas do neurodesenvolvimento. Em muitos países desenvolvidos esse problema foi resolvido adicionando-se iodo em alguma comida essencial, como o sal iodado.

Ação do hormônio tireoidiano

Os hormônios tireoidianos são essenciais para o amadurecimento normal e para o metabolismo de todos os tecidos do corpo. Seus efeitos no amadurecimento

são observados de forma mais dramática no hipotireoidismo congênito, uma condição que, a menos que tratada em até três meses após o nascimento, resulta em danos cerebrais. Crianças com hipotireoidismo apresentam atraso no amadurecimento do esqueleto, baixa estatura e atraso no surgimento da puberdade.

Os efeitos dos hormônios tireoidianos no metabolismo são diversos. Eles influenciam a taxa de síntese de proteínas e carboidratos e o catabolismo. Um exemplo do efeito dos hormônios tireoidianos no metabolismo de lipídeos é a observação de altas concentrações de colesterol sérico em pacientes com hipotireoidismo. Isso é consequência de uma redução no metabolismo do colesterol devido a uma baixa na quantidade de receptores para lipoproteínas de baixa densidade (LDL) expressos na membrana de células hepáticas, com subsequente excreção insuficiente de esterol pelo intestino.

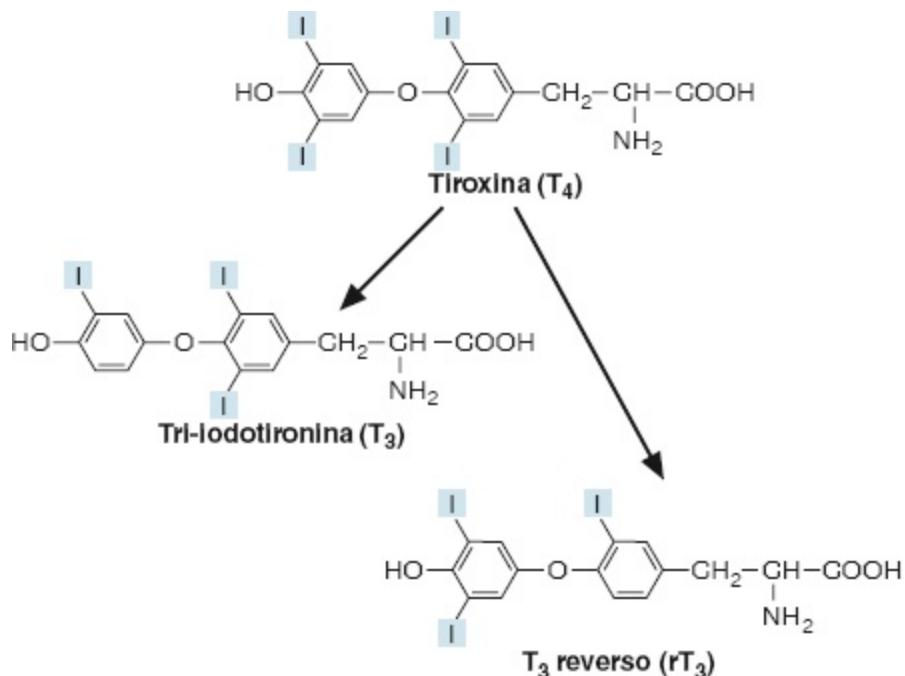


Fig 44.1 As estruturas químicas de T_4 , T_3 e rT_3 .

Ligação plasmática

No plasma, mais de 99,95% do T_4 é transportado ligado a proteínas. A globulina ligadora de tiroxina (TBG) carrega 70% do T_4 , a albumina, aproximadamente 25%, e a transtiretina (anteriormente chamada de pré-albumina), por volta de 5%. Mais de 99,5% do T_3 é transportado pelas mesmas proteínas. São as concentrações não ligadas, ou “livres”, de T_4 e T_3 que são importantes para os efeitos biológicos dos hormônios, incluindo o *feedback* para a hipófise e o hipotálamo. Mudanças na concentração das proteínas ligadoras podem complicar a interpretação dos resultados dos hormônios tireoidianos, como, por exemplo,

na gravidez.

Regulação da secreção dos hormônios tireoidianos

Os componentes do eixo hipotálamo–hipófise–tireoide são o TRH, TSH e hormônios tireoidianos. O TRH, um tripeptídeo, é secretado pelo hipotálamo e, por sua vez, induz a síntese de um hormônio glicoproteico grande, o TSH, pela adeno-hipófise. Isso induz a síntese dos hormônios tireoidianos pela tireoide. A produção de TSH é regulada por meio do *feedback* de hormônio tireoidiano circulante livre. A compreensão desse mecanismo é importante para a interpretação correta dos resultados numa avaliação da doença tireoide primária. Lembre-se:

- Se a tireoide de um paciente está produzindo muito hormônio tireoidiano, então o TSH circulante será suprimido.
- Se a tireoide não estiver secretando hormônio tireoidiano suficiente, os níveis de TSH vão estar muito altos em uma tentativa de estimular a glândula a secretar mais.



Fig 44.2 Um paciente com bócio.

Testes de função tireoidiana

As medições bioquímicas utilizadas no diagnóstico da doença tireoidiana são tradicionalmente conhecidas como “testes de função tireoidiana”.

A medição do TSH e alguma estimativa dos níveis de T₄ (seja T₄ total ou T₄ livre) são os testes de primeira linha.

- **TSH.** A medida de TSH é um bom exemplo de como uma melhor tecnologia ajudou no diagnóstico e monitoramento de uma doença. Testes iniciais eram incapazes de medir as baixas concentrações do hormônio – os limites de detecção do radioimunensaio ficavam bem próximos ao limite inferior do intervalo de referência em indivíduos saudáveis. Hoje em dia, testes para TSH muito mais sensíveis são capazes de detectar concentrações muito menores e é possível afirmar com grande grau de certeza se a secreção de TSH realmente está abaixo do normal. Devido a sua relação log-linear com o TRH, o TSH é muito sensível a perturbações no controle da tireoide, e muitos laboratórios utilizam somente o TSH como teste de função tireoidiana de primeira linha. Há, no entanto, uma situação na qual o TSH não pode ser utilizado para o diagnosticar doenças primária da tireoide ou para monitorar o tratamento de reposição: o hipopituitarismo. Por exemplo, o TSH é indetectável após uma hipofisectomia e o estado estimado de T₄ deve ser utilizado para monitorar a adequação da reposição.
- **T₄ total ou T₄ livre.** Após o início do tratamento de reposição com tiroxina ou o tratamento antitireoide, por exemplo, com carbimazol, ou mesmo após qualquer alteração na dosagem, o TSH pode levar várias semanas para se ajustar ao seu novo nível. Durante esse período é essencial que haja alguma estimativa do nível de T₄. Isso se aplica particularmente ao monitoramento do tratamento antitireoide. Os pacientes podem apresentar baixa função tireoidiana muito rapidamente.
- **T₃ total ou T₃ livre.** Ocasionalmente pode ser útil ter uma estimativa dos níveis de T₃ em adição ao T₄. No hipertireoidismo, o aumento de T₃ é quase sempre desproporcional ao aumento de T₄; uma estimativa dos níveis de T₃ pode permitir uma identificação mais precoce de tirotoxicose. Em alguns pacientes, apenas o T₃ sobe – o T₄ se mantém dentro dos intervalos de referência (toxicose por T₃).
- **Anticorpos.** A titulação de anticorpos para抗ígenos do tecido tireoidiano pode ser útil no diagnóstico e no monitoramento de doenças autoimunes da tireoide. A peroxidase antitireoide (anti-TPO) pode ser útil no hipotireoidismo e na estimulação de anticorpos contra o receptor tireoidiano na tirotoxicose.

Fármacos e a tireoide

Diversos fármacos afetam os testes de função tireoidiana. Os efeitos de alguns destes estão resumidos na [Tabela 44.1](#).

Tabela 44.1 Fármacos que afetam os testes de função tireoidiana

Fármaco	Mecanismos	Principais efeitos
Amiodarona	Redução da deiodinação periférica A amiodarona pode estimular ou inibir a liberação de hormônios da tireoíde	↑ T ₄ , ↓ T ₃ , ↑ transiente em TSH Hipertireoidismo Hipotireoidismo
Lítio	Redução da absorção de iodo pela tireoide Redução da liberação de hormônio tireoidiano	Bócio Hipotireoidismo
Anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)	Deslocam T ₃ e T ₄ das proteínas ligadoras	↑ T ₄ livre, ↑ T ₃ livre
Heparina	Libera lipoproteína lipase no plasma resultando em aumento nos ácidos graxos livres. Esses deslocam T ₄ e T ₃ das proteínas ligadoras	↑ T ₄ livre, ↑ T ₃ livre
Aspirina	Em altas concentrações desloca o T ₄ da transtiretina	↑ T ₄ livre



Nota clínica

Desordens autoimunes da tireoide são relativamente comuns. Sua presença deve alertar o clínico da possibilidade de outras doenças autoimunes, algumas mais incomuns, terem sido negligenciadas. Dentre os exemplos temos:

- diabetes melito dependente de insulina
- hipoparatireoidismo autoimune
- insuficiência gonadal primária
- destruição autoimune do córtex adrenal causando doença de Addison
- anemia perniciosa
- vitiligo.

Uma combinação destes é conhecida como Síndrome Poliglandular Autoimune.

Caso clínico 34

Foi encontrado um nódulo na tireoide de uma mulher de 49 anos recebendo tratamento de reposição hormonal. Não se detectou nenhuma linfadenopatia e o quadro clínico dela era aparentemente eutireoideo. Uma varredura com tecnécio revelou um nódulo “frio” e uma varredura de ultrassom indicou que este era cístico. Resultados bioquímicos em uma amostra de soro:

T_4	TSH
(nmol/L)	(mU/L)
172	0,40

- Explique por que o T_4 se encontra elevado.
- Quais outras avaliações devem ser realizadas nesse paciente?

Comentário na p. 167.

Patofisiologia da tireoide

- A glândula tireoide sintetiza, armazena e secreta os hormônios tireoidianos T_4 e T_3 , que são importantes para o desenvolvimento normal e o metabolismo.
- A secreção dos hormônios tireoidianos é controlada principalmente pelo TSH da adeno-hipófise.
- A maior parte do T_4 e T_3 circula no plasma ligado a proteínas. Apenas uma pequena proporção não se encontra ligada, no entanto é essa fração “livre” que é biologicamente importante.
- A avaliação do estado tireoidiano de um paciente pode depender do conhecimento das concentrações de TSH, de hormônio da tireoide e de proteínas ligadoras no soro.
- Um paciente pode apresentar doença tireoidiana severa, como um grande bocio ou câncer na tireoide, e ainda assim apresentar concentrações normais de hormônio tireoidiano no sangue.

45 Hipotireoidismo

O hipotireoidismo geralmente se desenvolve de forma lenta. Portanto, ele pode não ser detectado clinicamente, e a bioquímica clínica possui um importante papel no diagnóstico.

Características clínicas

Dentre as características clínicas do hipotireoidismo estão:

- letargia e cansaço
- intolerância ao frio
- ganho de peso
- cabelos e pele secos e ásperos
- rouquidão
- relaxamento muscular e reflexos dos tendões lentos
- muitos outros sinais associados, como anemia, demência, constipação, bradicardia, rigidez muscular, síndrome do túnel do carpo, subfertilidade e galactorreia.

Causas

Mais de 90% dos casos de hipotireoidismo ocorrem como consequência de:

- destruição autoimune da glândula tireoide (doença de Hashimoto)
- tratamento com iodo radioativo ou cirúrgico do hipertireoidismo.

Dentre as causas mais raras estão:

- hipotireoidismo transitório devido ao tratamento farmacológico com, por exemplo, carbonato de lítio
- deficiência de TSH, que pode ser um componente de pan-hipopituitarismo
- defeitos congênitos, como bloqueios na biossíntese de T_4 e T_3 ou resistência à suas ações no órgão-alvo
- deficiência severa de iodo.

Diagnóstico

O hipotireoidismo é causado pela deficiência de hormônios tireoidianos. O hipotireoidismo primário é uma falha da própria glândula tireoide e é um dos problemas endócrinos mais comuns. A comprovação de concentrações elevadas de TSH geralmente confirma o diagnóstico. O hipotireoidismo secundário, falha na secreção de TSH pela hipófise, é bem menos comum. A deficiência hipofisária de TSH isolada é rara, mas prejuízos no eixo hipotálamo–hipófise–tireoide podem ocorrer como resultado de qualquer doença ou dano hipofisários.

Características clínicas diferentes das do hipotireoidismo podem indicar a necessidade de uma avaliação da função hipofisária (pp. 84-85), e o teste de TRH deve ser incluído nesse protocolo.

A [Figura 45.1](#) ilustra uma estratégia para a avaliação bioquímica de uma suspeita clínica de hipotireoidismo.

Tratamento

A terapia com reposição de T_4 é o tratamento preferencial, uma vez que o hormônio se encontra disponível em uma forma pura e estável e não é caro. O monitoramento das concentrações de TSH pode ser útil para avaliar a adequação do tratamento. Uma vez que a dose tenha sido estabelecida, o paciente deve seguir o tratamento por toda a vida ([Fig. 45.2](#)).

A [Figura 45.3](#) mostra a necessidade de monitoramento cuidadoso do tratamento. Esse gráfico mostra as mudanças nos resultados para hormônios tireoidianos em uma mulher que desenvolveu hipotireoidismo após o tratamento com iodo radioativo, e a dificuldade subsequente para estabelecer uma dose de reposição de tiroxina.

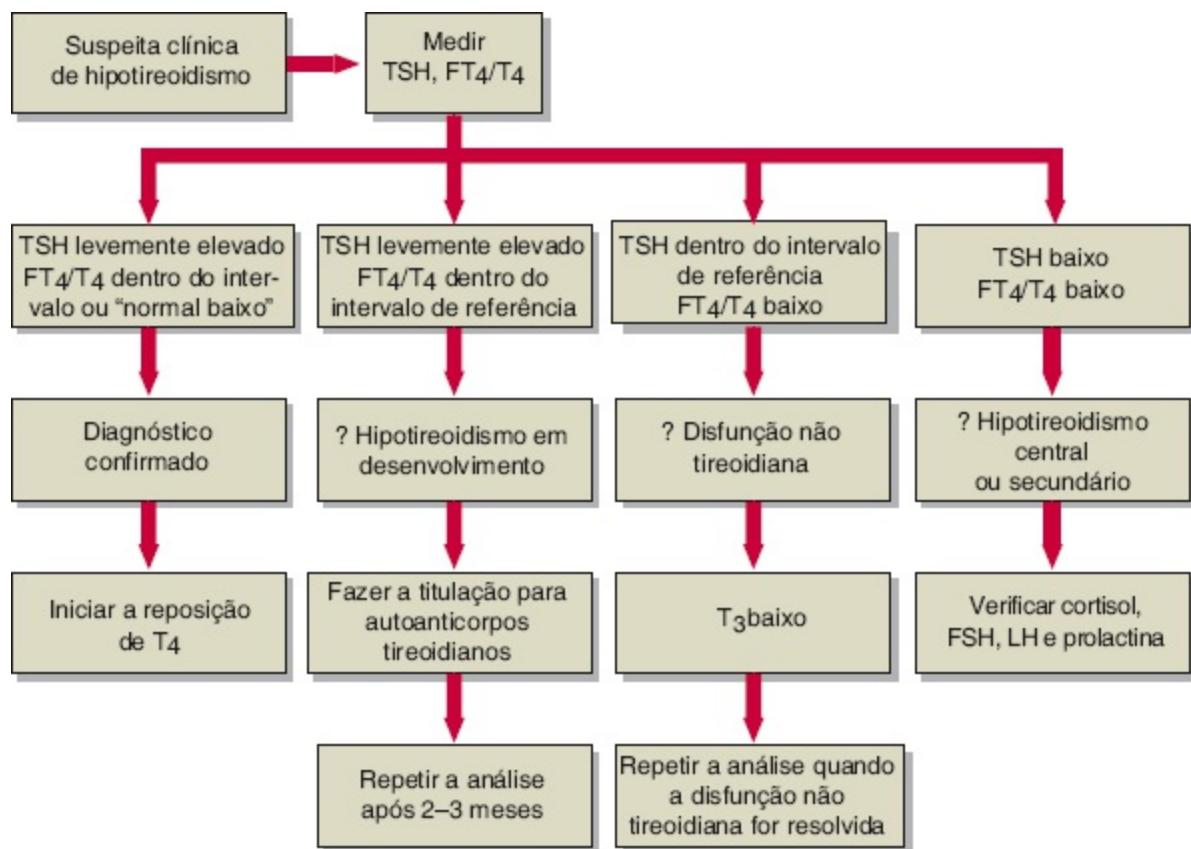


Fig 45.1 Estratégia para a avaliação bioquímica de uma suspeita de hipotireoidismo.



Fig 45.2 Uma paciente antes e depois do tratamento bem-sucedido de um hipotireoidismo primário.

Triagem para o hipotireoidismo neonatal

O hipotireoidismo congênito ocorre com uma frequência de um em cada 4.000 nascimentos vivos (pp. 156-157). Se for diagnosticado precocemente, é possível administrar hormônios tireoidianos para reposição, e pode haver desenvolvimento normal. A demora no tratamento pode resultar em cretinismo (p. 156). TSH elevado, medido em gotas de sangue, é diagnóstico para desordens da tireoide em si, ou seja, hipotireoidismo neonatal primário. A triagem por TSH não revela disfunções na hipófise no recém-nascido.

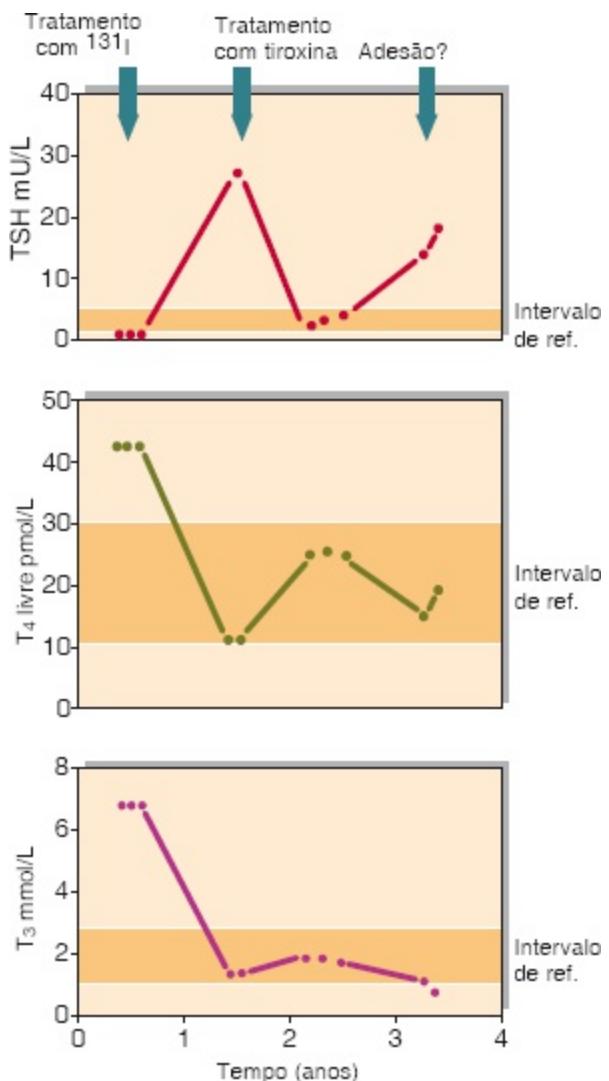


Fig 45.3 **Monitoramento bioquímico de um paciente durante o tratamento para doença tireoidiana.** Uma mulher de 55 anos foi diagnosticada inicialmente com hipertireoidismo e recebeu tratamento com iodo radioativo. Ela desenvolveu um hipotireoidismo profundo e foi tratada com tiroxina. Inicialmente, seus resultados para hormônios tireoidianos indicaram reposição satisfatória, mas recentemente passaram a indicar que a reposição está abaixo do ideal. É possível que ela não esteja tomando seus comprimidos de tiroxina regularmente.

Doenças não tireoidianas

Em um indivíduo saudável, o principal fator de regulação da concentração sérica de TSH é o *feedback* pela atividade dos hormônios tireoidianos na hipófise e, em menor grau, no hipotálamo. Outros fatores também são importantes. Há um

ritmo circadiano, com a concentração de TSH atingindo picos no soro entre 2 e 4 h da manhã e uma depressão na parte da tarde. Em disfunções sistêmicas a regulação normal do TSH, da secreção de T₄ e T₃ e o metabolismo subsequente dos hormônios tireoidianos ficam prejudicados. Quantidades elevadas de T₄ são convertidas em T₃ reverso, biologicamente inativo, ao invés de T₃. A redução resultante na atividade dos hormônios tireoidianos não resulta em uma concentração elevada de TSH. A secreção de TSH é suprimida (hipoteticamente devido aos níveis circulantes de esteroides endógenos, dopamina e prostaglandinas); as concentrações de T₄ e T₃ se encontram geralmente reduzidas.

As concentrações das proteínas de transporte também diminuem. Níveis baixos de albumina e transtirretina (pré-albumina) no soro são sinais clássicos de uma resposta metabólica à doença, e as concentrações elevadas de ácidos graxos livres competem com T₄ e T₃ pelos sítios de ligação.

Essas mudanças resultam em pacientes doentes apresentando baixos níveis séricos de T₄, T₃ e TSH, e se testes de função tireoidiana forem requisitados os resultados podem ser mal interpretados. Um exemplo típico de doença não tireoidiana pode ser:

T ₄ livre pmol/L	T ₃ nmol/L	TSH mU/L
6,0	0,6	0,1

Esses resultados foram obtidos de um paciente com pancreatite aguda. No hipotireoidismo em desenvolvimento, o T₃ se manteria dentro do intervalo de referência. Em casos de redução de TGB, T₄ e T₃ cairiam em paralelo. Níveis baixos de T₃ se devem quase que invariavelmente à presença de disfunção não tireoidiana.

Igualmente, por razões ainda não completamente compreendidas, o TSH se encontra elevado em disfunções agudas e os T₄ e FT₄ séricos podem estar elevados ou reduzidos mesmo que o T₃ esteja reduzido. Em disfunções sistêmicas, essas perturbações na regulação normal do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide são frequentemente chamadas de "síndrome do eutireoideo doente". Como o termo sugere, os pacientes são eutireoideos e não há evidência para sustentar o tratamento com T₄ ou T₃. Estudos mostraram que em 90% dos pacientes com disfunção aguda nos quais o TSH < 0,04 ou > 20,0 mU/L, ou seja, claramente fora do intervalo de referência, não apresentam disfunções da tireoide quando após a recuperação. Na prática clínica, deve-se adiar a avaliação da função

tireoidiana até que o paciente tenha se recuperado da disfunção aguda, a menos que haja evidência clínica indicando que o hipotireoidismo ou hipertireoidismo seja a causa primária da condição aguda.

Caso clínico 35

A investigação de uma idosa de 63 anos com angina do esforço revelou TSH sérico de 96 mU/L e T4 livre no soro de 3,7 pmol/L. Um ECG mostrou alguma evidência de isquemia, mas não foi diagnóstica de infarto do miocárdio. Outras investigações bioquímicas revelaram:

<i>Colesterol (mmol/L)</i>	<i>Creatine quinase AST (U/L)</i>	
9,3	450	70

- Como esses resultados devem ser interpretados?

Comentário na p. 167.



Nota clínica

Pacientes com hipotireoidismo severo devem ser tratados inicialmente com doses muito baixas de tiroxina – 25 µg (p. ex. 0,025 mg) por dia. Com doses mais altas existe um maior risco de desenvolvimento de angina ou de um infarto do miocárdio. A dose deve ser elevada lentamente ao longo de meses até que o paciente esteja eutireóideo.

Hipotireoidismo

- O hipotireoidismo é comum e se deve mais comumente à destruição da glândula tireoide por doença autoimune, cirurgia ou tratamento com iodo radioativo.
- O hipotireoidismo primário é confirmado por níveis elevados de TSH e reduzidos de FT₄ em uma amostra de soro.
- Um teste de TRH é utilizado para avaliar o hipotireoidismo secundário devido a causas hipofisárias ou hipotalâmicas.
- O hipotireoidismo é tratado com reposição de tiroxina, e o tratamento é monitorado pela medição das concentrações de TSH no soro.
- Pacientes com disfunção não tireoidiana severa podem apresentar anormalidades nos resultados dos hormônios tireoidianos, conhecidas como “síndrome do eutireoideo doente ou de baixo T₃” ou padrão de resultados de disfunção não tireoidiana.

46 Hipertireoidismo

A tirotoxicose ocorre quando tecidos são expostos a altos níveis de hormônios tireoidianos. Usado corretamente, o termo hipertireoidismo se refere à atividade exacerbada da glândula tireoide, mas a tirotoxicose pode ocorrer pela ingestão excessiva do hormônio T₄ ou, em casos mais raros, pelo aumento da estimulação da tireoide pela hipófise.

Características clínicas

As características clínicas do hipertireoidismo podem ser dramáticas e incluem:

- perda de peso apesar de um apetite normal
- sudorese e intolerância ao calor
- fadiga
- palpitações – taquicardia sinusal ou fibrilação atrial
- agitação e tremores
- fraqueza muscular generalizada; miopatia proximal
- angina e insuficiência cardíaca
- diarreia
- oligomenorreia e subfertilidade
- bôcio
- retração das pálpebras e retardo palpebral.

Causas

O hipertireoidismo pode resultar de:

- doença de Graves (bôcio difuso tóxico)
- bôcio multinodular tóxico
- adenoma solitário tóxico
- tireoidite
- administração exógena de iodo e fármacos contendo iodo, por exemplo, a amiodarona
- ingestão excessiva de T₄ e T₃.

A doença de Graves é a causa mais comum de hipertireoidismo. É uma doença autoimune na qual os anticorpos para o receptor de TSH na superfície das

células da tireoide parecem mimetizar a ação do hormônio hipofisário. Não ocorre o controle normal da regulação da síntese e secreção de T₄. A secreção de TSH pela hipófise é completamente inibida por altas concentrações de hormônios tireoidianos no sangue.

Apesar da retração palpebral comumente observada em pacientes com doença de Graves (Fig. 46.3) resultar dos efeitos das altas concentrações de hormônio tireoidiano, nem todos os sinais oculares são causados dessa forma. Na verdade, a tireoide e o músculo orbital podem ter um antígeno comum reconhecido pelos autoanticorpos circulantes. O processo inflamatório no olho pode levar à exoftalmia severa. Isso pode ocorrer mesmo em pacientes eutireóideos.

Diagnóstico

A comprovação de concentrações reduzidas de TSH e elevadas de hormônios tireoidianos confirma o diagnóstico de hipertireoidismo primário. Em particular, a descoberta de que o TSH é indetectável em um dos exames modernos sensíveis para esse hormônio sugere fortemente que o paciente sintomático possui hipertireoidismo primário.

Ocasionalmente, a confirmação bioquímica de uma suspeita de hipertireoidismo pode ser mais difícil. A concentração de T₄ total em uma amostra de soro nem sempre reflete o estado metabólico, devido a mudanças na concentração das proteínas ligadoras. Na gravidez, altos níveis de estrogênio circulante estimulam a síntese de globulina ligadora de tiroxina (TBG) no fígado. As concentrações de T₄ total vão estar acima do intervalo de referência, apesar do T₄ livre estar normal (Fig. 46.1). A deficiência congênita de TBG também pode causar confusão se uma amostra for analisada para hormônios tireoidianos mesmo não havendo suspeita de doença tireoidiana (Fig. 46.1). A deficiência de TBG é muito mais frequente que o TBG elevado.

Avaliações do T₄ livre são rotineiramente usadas como testes de primeira linha para disfunções da tireoide. A secreção de TSH é muito sensível a mudanças no T₄ livre, e muitos laboratórios utilizam somente o TSH para avaliar doenças tireoidianas. As análises de T₄ livre não possuem valor diagnóstico se houver alteração nas proteínas de ligação, por exemplo, na gravidez, em mulheres tomando contraceptivos orais e pacientes com síndrome nefrótica (Tabela 46.1).

Em alguns poucos pacientes com características clínicas de hipertireoidismo, a concentração de T₄ total pode estar dentro do intervalo de referência. Exames subsequentes revelam concentrações de T₃ elevadas. Essa condição é conhecida como “toxicose por T₃”. O TSH é indetectável nesses pacientes.

A Figura 46.2 apresenta uma estratégia para a avaliação bioquímica de uma suspeita de hipotireoidismo.

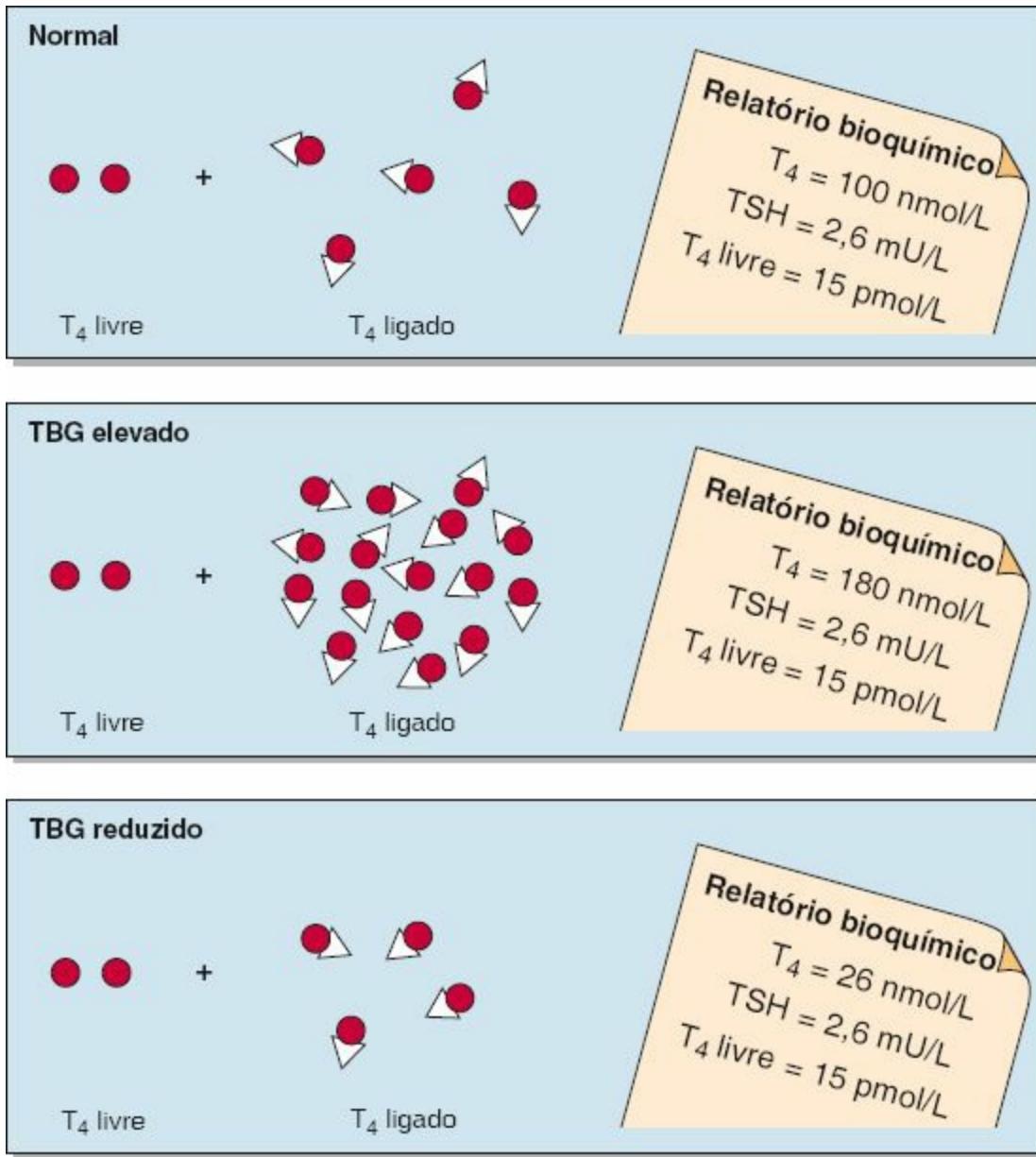


Fig 46.1 A interpretação de resultados de hormônios tireoidianos quando a concentração de TBG muda.

Tratamento

Há três métodos para o tratamento da doença de Graves:

- **Fármacos antitireoidianos** (como carbimazol e propiltiouracil). São mais usados em pacientes mais jovens.
- **Iodo radioativo**. Tratamento com [¹³¹I] iodeto de sódio é comumente utilizado em pacientes mais idosos. A maioria vai necessitar de reposição com tiroxina eventualmente. Portanto, “testes de função tireoidiana” devem ser realizados regularmente para detectar o desenvolvimento de hipotireoidismo.

Cirurgia. Muitos pacientes que passaram por tireoidectomia subtotal podem necessitar de reposição com tiroxina. Ocasionalmente as paratireoides podem ser danificadas e o paciente pode ficar hipocalcêmico após a operação devido à falta de PTH.

Testes de função tireoidiana são importantes no monitoramento de todos os três tratamentos. Nessas circunstâncias é preciso lembrar que os efeitos dos hormônios tireoidianos nos tecidos levam semanas para refletir a concentração sanguínea. Em particular, pode demorar várias semanas ou meses para que o TSH se ajuste ao seu novo nível.

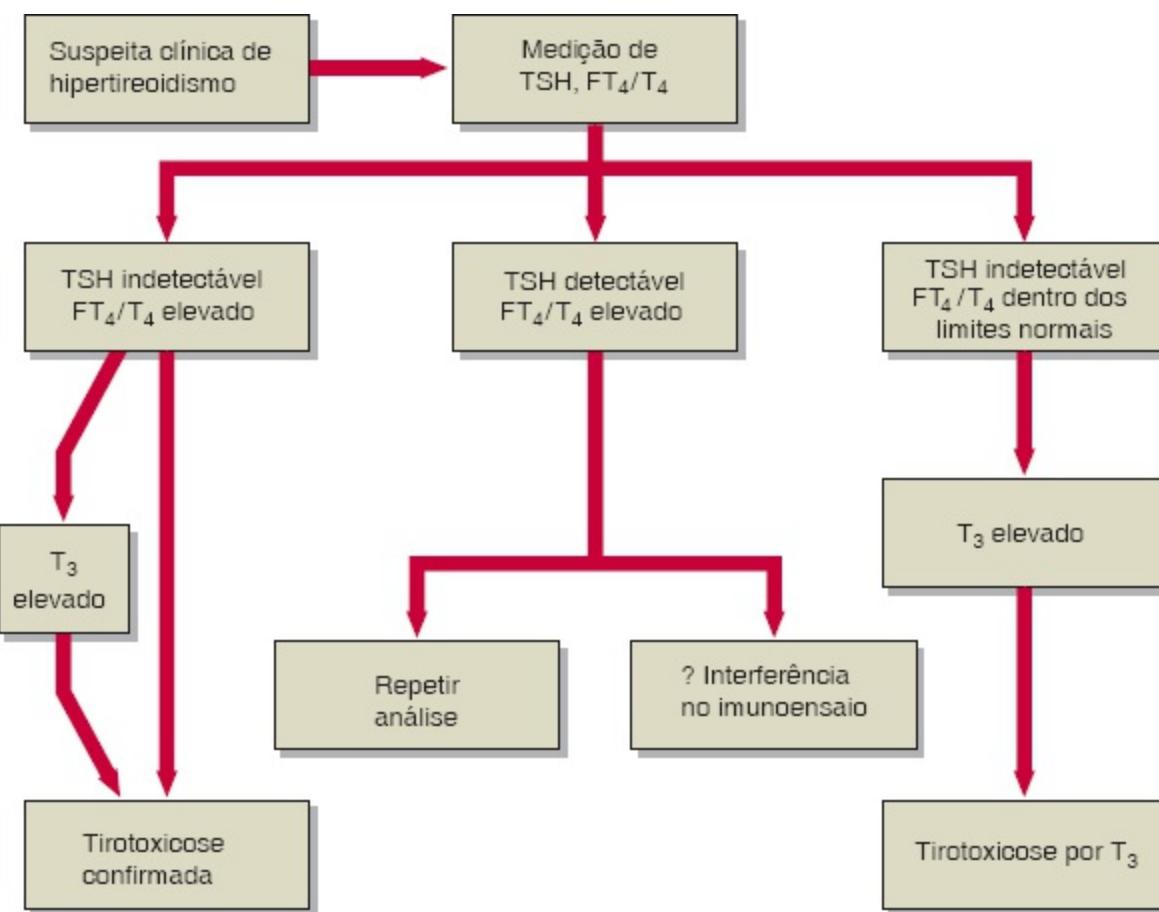


Fig 46.2 Estratégia para a avaliação bioquímica de uma suspeita de hipertireoidismo.

Tabela 46.1 Resultados para hormônio tireoidiano e proteínas de ligação na gravidez

Paciente	TSH mU/L (0,4 – 4,0)	T ₄ livre pmol/L (9 – 22)	T ₃ Total nmol/L (0,9 – 2,6)	T ₄ Total nmol/L (55 – 144)	TBG mg/L (12 – 30)	Comentário
1	3,4	18	2,0	130	25	Eutireóidea
2	1,1	14	3,6	175	35	Eutireóidea, grávida
3	< 0,05	30	5,0	190	36	Hipertireóidea, grávida

Doença ocular tireoidiana

Clinicamente, a doença ocular tireoidiana pode ser uma característica proeminente da doença de Graves (Fig. 46.3). Pode seguir um curso separado ou similar à doença tireoidiana; tipicamente leva mais tempo para se resolver. Pode ser agravada pela administração de iodo radioativo, e o tratamento com esteroides pode ser necessário.



Fig 46.3 Retração palpebral e exoftalmia em uma paciente com doença de Graves.

Caso clínico 36

Uma mulher de 28 anos com tirotoxicose se tratou com duas prescrições de carbimazol. Esses são os resultados de sua última visita à endocrinologista

TSH T_4 livre

mU/L $pmol/L$

<0,05 66

- O que ocorreu?
- Que outros testes bioquímicos podem ser úteis aqui?

Comentário na p. 167.



Nota clínica

Pacientes idosos com tirotoxicose frequentemente não apresentam muitas das características clínicas do hipertireoidismo. Essa condição é chamada de “hipertireoidismo apático”. Fibrilações atriais idiopáticas isoladas podem ser a única manifestação em alguns pacientes. Outros podem apresentar perda de peso que pode levar à ansiedade e à busca infrutífera por alguma malignidade.

Hipertireoidismo

- Doença autoimune é a causa mais comum de hipertireoidismo.
- O diagnóstico é confirmado pela supressão de TSH e níveis elevados de T_4 em uma amostra de soro; no entanto a avaliação da concentração de T_3 , níveis de hormônio livre e níveis de proteínas de ligação pode ser necessária em casos difíceis.
- O tratamento do hipertireoidismo é feito com fármacos antitireoidianos, terapia com iodo radioativo ou tireoidectomia parcial. TSH e T_4 são utilizados para monitorar a função da tireoide após todos esses tratamentos.

47 Patofisiologia adrenocortical

Os hormônios das glândulas adrenais (suprarrenais) são essenciais para a sobrevivência. O córtex adrenal é a fonte de dois importantes hormônios esteroides, aldosterona e cortisol (Fig. 471). A medula adrenal é embriológica e histologicamente distinta do córtex, e é parte do sistema nervoso simpático. Células medulares sintetizam, armazenam e secretam adrenalina, conjuntamente com noradrenalina e dopamina. Os hormônios da medula adrenal são discutidos mais a fundo nas páginas 136-137.

Cortisol

O cortisol é produzido principalmente na zona fasciculada e em pequenas quantidades na zona reticular do córtex adrenal, produto final de uma cascata de hormônios que compõem o eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (eixo HPA) (Fig. 472). O hormônio liberador de corticotrofina (CRH) é secretado pelo hipotálamo sob influência de fatores cerebrais. O hormônio adrenocorticotrófico (corticotrofina ou simplesmente ACTH) é secretado pela adeno-hipófise sob controle do CRH para manter as zonas fasciculada e reticular do córtex adrenal e para estimular a secreção de cortisol. A secreção hipotalâmica de CRH e a secreção hipofisária de ACTH são moduladas pelo cortisol pela reincidência de feedback negativo.

Células do córtex adrenal possuem receptores para lipoproteínas de baixa densidade em sua superfície. Isso permite que elas absorvam colesterol rapidamente, sendo este utilizado na síntese de hormônios esteroides adrenais (Fig. 473).

A conversão de colesterol em pregnenolona é a etapa limitante na biossíntese de cortisol; essa conversão é estimulada pelo ACTH. A biossíntese de cortisol a partir da pregnenolona envolve a ação de uma redutase/isomerase específica e três hidroxilases separadas. Defeitos inatos em todas essas enzimas foram caracterizados.

O cortisol é um hormônio importante com efeitos em muitos tecidos corporais. Ele possui um importante papel no metabolismo por promover a quebra de proteínas nos tecidos muscular e conjuntivo e a liberação de glicerol e ácidos graxos do tecido adiposo. Assim, o cortisol fornece os substratos necessários para a gliconeogênese, que ele promove no fígado.

Esteroides naturais ou sintéticos com efeitos similares aos do cortisol são

chamados de glicocorticoides. Tais compostos podem agir como agentes anti-inflamatórios ou imunossupressores. Glicocorticoides sintéticos possuem aplicações em uma ampla gama de situações clínicas, por exemplo, asma e desordens do tecido conjuntivo.

Androgênios adrenais

Os androgênios adrenais – androstenediona, DHA (de-hidroepiandrosterona) e sulfato de DHA – são produzidos predominantemente na zona reticular. Esses compostos provavelmente devem sua atividade androgênica à conversão periférica em testosterona. Em mulheres, o córtex adrenal é uma importante fonte de androgênios, mas em homens adultos essa fonte é insignificante quando comparada à testosterona produzida pelos testículos.

Avaliação da função do eixo hipotálamo- -hipófise-adrenal

A secreção de cortisol flutua amplamente ao longo do dia, e medidas únicas no soro possuem valor limitado na prática clínica. O ritmo circadiano é pronunciado. Testes dinâmicos da produção de cortisol envolvendo a estimulação do córtex adrenal por ACTH sintético, ou estimulação ou supressão de todo o eixo HPA, são uma importante parte das avaliações da hiper ou hipofunção adrenocortical e são discutidas nas páginas seguintes.

Aldosterona

A aldosterona é produzida exclusivamente na zona glomerular e é controlada primariamente pelo sistema renina–angiotensina (p. 15). A via metabólica da síntese da aldosterona utiliza muitas das mesmas enzimas envolvidas na biossíntese do cortisol. A zona glomerular não possui a enzima 17-hidroxilase e possui, adicionalmente, as enzimas 18-hidroxilase e 18-hidroxiesteroidoide desidrogenase, necessárias para a síntese da aldosterona.

Outros fatores, incluindo o ACTH, também estão envolvidos na regulação da síntese da aldosterona. A aldosterona é responsável por promover a reabsorção de sódio e a excreção de potássio no rim. Um esteroide natural ou sintético com atividade similar à da aldosterona é chamado de mineralocorticoide. Todos os esteroides 21-hidroxilados possuem diversos graus de efeitos mineralocorticoides.

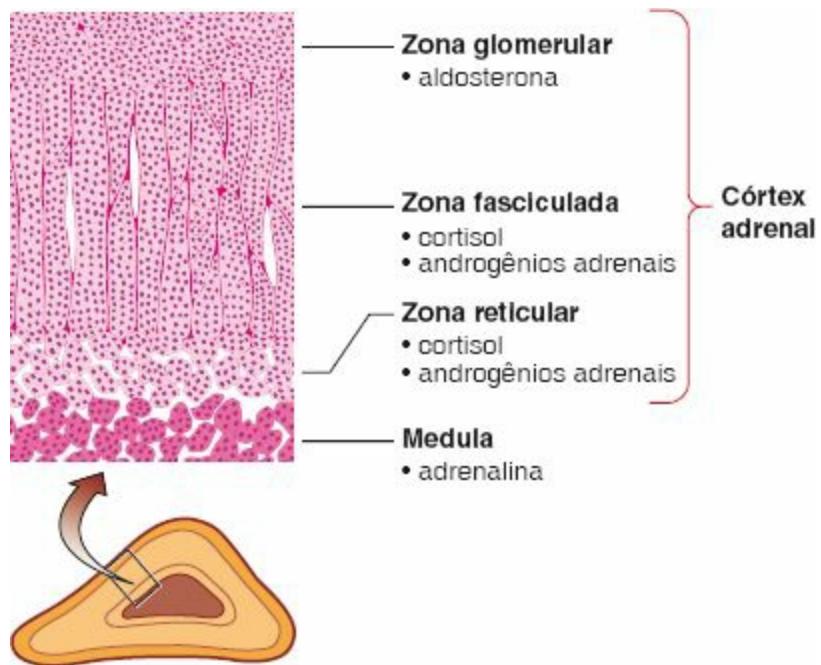


Fig 47.1 A histologia de uma glândula adrenal.

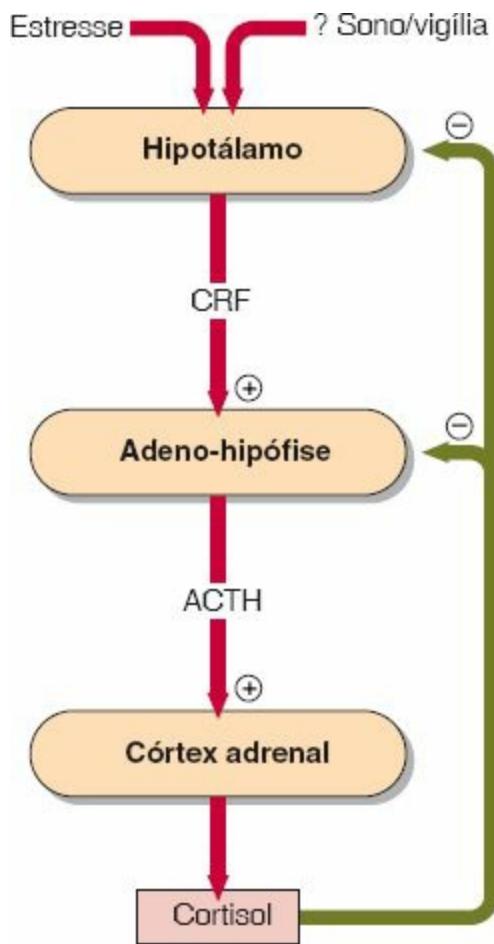


Fig 47.2 O eixo hipotálamo– hipófise–adrenal.

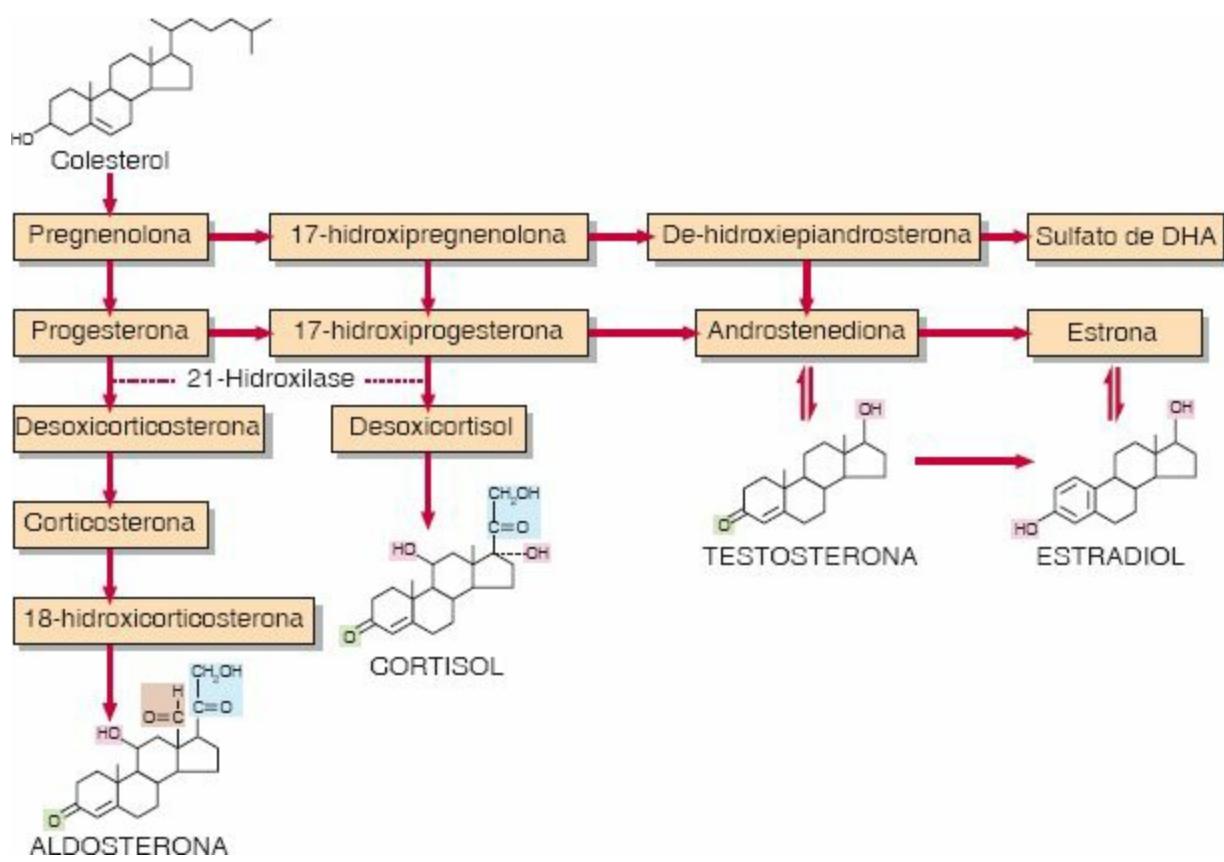


Fig 47.3 Vias do metabolismo de esteroides.

Hiperplasia adrenal congênita (CAH)

A CAH é o resultado de uma disfunção enzimática inata na biossíntese de corticosteroídes. As adrenais não são capazes de secretar cortisol, e as perturbações enzimáticas podem envolver hiponatremia severa e hipercalemia se a biossíntese da aldosterona também for afetada. Se essa condição não for diagnosticada rapidamente a criança pode morrer.

Devido à falta de cortisol não há *feedback* negativo e a secreção de ACTH continua a estimular a biossíntese de esteroides (Fig. 47.3). Precursores do cortisol são liberados em grandes quantidades e seu tipo depende de qual enzima está deficiente. A 21-hidroxilase é a enzima deficiente em 95% dos casos de CAH. Nessa circunstância, grandes quantidades de 17-hidroxiprogesterona são secretadas. O diagnóstico pode ser feito ao se encontrar concentrações elevadas no plasma a partir do segundo dia pós-natal. O aumento da estimulação da produção de androgênios adrenais pode causar virilização em meninas e puberdade precoce em meninos.

Uma variante dessa condição, a forma de início tardio, se apresenta como irregularidade menstrual e hirsutismo em mulheres jovens. Presume-se que seja o resultado de deficiência enzimática parcial.

Relação entre o córtex e a medula adrenal

Para um organismo multicelular sobreviver é essencial que o fluido extracelular que banha os tecidos se mantenha em constante circulação de modo que nutrientes possam ser fornecidos para as células e os dejetos sejam removidos de seu ambiente. A medula adrenal e os dois sistemas hormonais do córtex adrenal agem harmonicamente para garantir que isso ocorra. A adrenalina e a noradrenalina, por meio de seus efeitos inotrópicos no coração e suas ações vasoconstritoras nas arteríolas, mantêm a pressão sanguínea e facilitam a perfusão tecidual. O cortisol facilita a síntese de adrenalina e potencializa seus efeitos vasopressores. O cortisol também é necessário para a excreção eficiente da água nos rins. A aldosterona, por meio de sua ação promotora da reabsorção de sódio, mantém o volume extracelular.



Nota clínica

O estresse é o estímulo mais importante para a secreção de ACTH e ele, juntamente com o ritmo de ACTH induzido pelo ciclo sono/vigília, sobrepujam os mecanismos de controle por *feedback* negativo. Como resultado, ao se analisar distúrbios na secreção de ACTH/ cortisol, é essencial eliminar o estresse (p.ex., por doença ou trauma) e assegurar que um ciclo sono/vigília normal esteja estabelecido.

Caso clínico 37

Um homem de 40 anos foi examinado devido a dores severas dos musculoesquelético. Os seguintes resultados bioquímicos em uma amostra de soro foram inesperados:

Na^+	K^+	Cl^- $mmol/L$	HCO_3^-	Uréia	Creatinina $\mu mol/L$
130	6,1	90	17	7,6	150

- Sugira um diagnóstico provável.
- Quais outros testes bioquímicos podem ser úteis para o diagnóstico do paciente?

Comentário na p. 168.

Patofisiologia adrenocortical

- A glândula adrenal compreende três sistemas hormonais separados:
- a zona glomerular, que secreta aldosterona
- as zonas fasciculada e reticular, que secretam cortisol, e os androgênios adrenais
- a medula adrenal, que secreta adrenalina.
- Esteroides com atividade semelhante ao cortisol são conhecidos como glicocorticoides; são reguladores metabólicos potentes e imunossupressores.
- Esteroides com atividade semelhante à aldosterona são chamados mineralocorticoides; eles promovem a retenção de sódio nos rins.
- As concentrações de esteroides adrenais no soro flutuam enormemente. Medidas únicas têm, portanto, valor limitado em exames clínicos e, testes dinâmicos são amplamente utilizados no diagnóstico.
- A hiperplasia adrenal congênita é uma deficiência enzimática inata da biossíntese de corticosteroides que pode ser fatal a menos que diagnosticada precocemente.
- A deficiência na 21-hidroxilase é a forma mais comumente encontrada de CAH. Níveis elevados de 17-hidroxiprogesterona no plasma confirmam o diagnóstico.

48 Hipofunção do córtex adrenal

Insuficiência adrenal

A insuficiência adrenal aguda é uma condição rara que pode ser fatal se não for identificada. Como sua baixa incidência é frequentemente negligenciada como um possível diagnóstico. É relativamente simples de se tratar uma vez que o diagnóstico tenha sido realizado e os pacientes podem ter uma vida normal. A [Figura 48.1](#) mostra as características clínicas da insuficiência adrenal.

Em áreas onde a tuberculose é endêmica, a destruição da glândula adrenal pode se dar por TB; em países desenvolvidos as doenças autoimunes são atualmente a principal causa de insuficiência adrenal primária. Tanto a produção de cortisol quanto de aldosterona podem ser afetadas. Falhas secundárias na produção de cortisol são mais comuns. Isso se deve frequentemente à supressão de longo prazo e subsequente prejuízo ao eixo hipotálamo–hipófise–adrenal pela administração terapêutica de corticosteroïdes. As causas de insuficiência adrenal estão resumidas na [Figura 48.2](#).

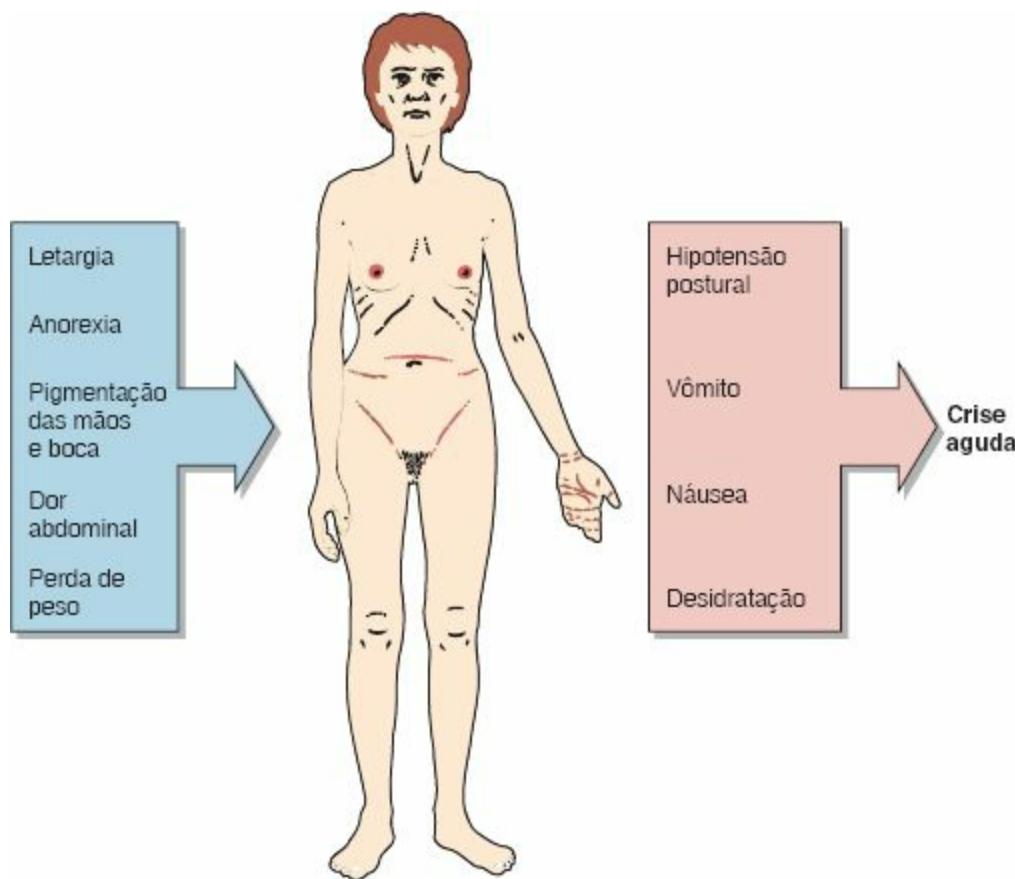


Fig 48.1 Características da insuficiência adrenocortical.

Características bioquímicas

Em adição às observações clínicas, diversos resultados bioquímicos indicam a insuficiência adrenal. São elas a hiponatremia, a hipercalemia e níveis elevados de ureia sérica, e podem ser observados em muitos pacientes com doença de Addison.

Na insuficiência adrenal primária, pacientes desenvolvem hiponatremia por duas razões. A falta de aldosterona leva à perda patológica de sódio pelos rins que resulta na redução do volume de fluido extracelular, causando hipotensão e uremia pré-renal. Os pacientes podem desenvolver depleção de sódio e retenção de potássio, possivelmente fatais, devido à deficiência de aldosterona. A hipovolemia e hipotensão estimulam a secreção de AVP, causando retenção de água. Na ausência do cortisol, a capacidade dos rins de eliminar água fica prejudicada, agravando assim a hiponatremia. No geral, entretanto, a quantidade total de água no corpo diminui e isso se reflete no aumento da ureia no soro.

A falta de *feedback* negativo do cortisol na adeno-hipófise resulta em secreção excessiva de ACTH. A estrutura desse hormônio contém parte da sequência de aminoácidos do hormônio estimulante de melanócitos. Quando ocorre secreção excessiva de ACTH, os pacientes podem apresentar escurecimento da pele e das membranas mucosas.

Diagnóstico

Se houver suspeita de insuficiência adrenal em um paciente é essencial se assegurar que ele esteja recebendo quantidades adequadas de sódio enquanto os exames são realizados. É importante lembrar que pacientes com insuficiência adrenal não são capazes de reter sódio de maneira eficaz, então pode ser necessário administrar mais sódio que o normal.

Cortisol randômico

Medidas randômicas de cortisol não são completamente inválidas na avaliação inicial de insuficiência adrenal, mas deve-se ter cuidado na interpretação dos resultados, e o horário de coleta das amostras deve sempre ser registrado. Um resultado randômico muito alto ou muito baixo para o cortisol tem maior utilidade.

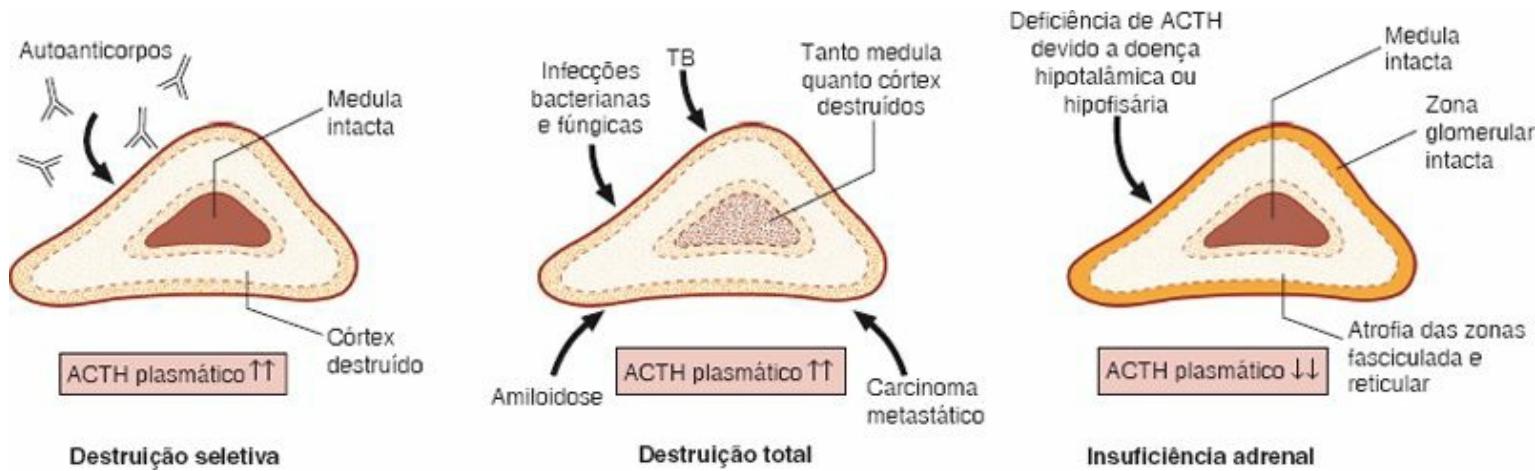


Fig 48.2 Causas da insuficiência adrenocortical.

Testes com Synacthen®

O diagnóstico ou exclusão formais da insuficiência adrenal requerem um teste curto com Synacthen® (SST) (ver adiante e na p. 83). O Synacthen® é um análogo sintético 1-24 de ACTH e é administrado por via intravenosa em uma dose de 250 µg. O cortisol é avaliado em 0, 30 e, algumas vezes, 60 minutos. A [Figura 48.3](#) mostra os critérios para uma resposta normal.

No caso de respostas equívocas ou inadequadas ao SST, a realização de um teste longo com Synacthen® (LST) pode ser necessária (p. 83) para estabelecer se a insuficiência adrenal é primária ou resultante de disfunções hipofisárias ou hipotalâmicas. Nesse caso, administra-se uma dose extra de Synacthen® (1 mg) por via intramuscular por três dias e o SST é repetido no quarto; uma resposta normal sugere que uma insuficiência adrenal primária seja improvável. Medidas de ACTH podem prevenir a necessidade de um LST – níveis de ACTH inequivocamente elevados na presença de uma resposta deficiente ao Synacthen® confirmam o diagnóstico de insuficiência adrenal primária.

Insuficiência adrenal relativa

A inabilidade de apresentar uma resposta adequada ao cortisol é bem estabelecida em pacientes com disfunções agudas. Esta “insuficiência adrenal relativa” tem prognóstico fraco; ela pode ser identificada por níveis de cortisol altos em termos absolutos, mas que não respondem ao Synacthen®. Este é o único contexto no qual o aumento do cortisol é tão útil quanto os outros critérios para uma resposta normal.

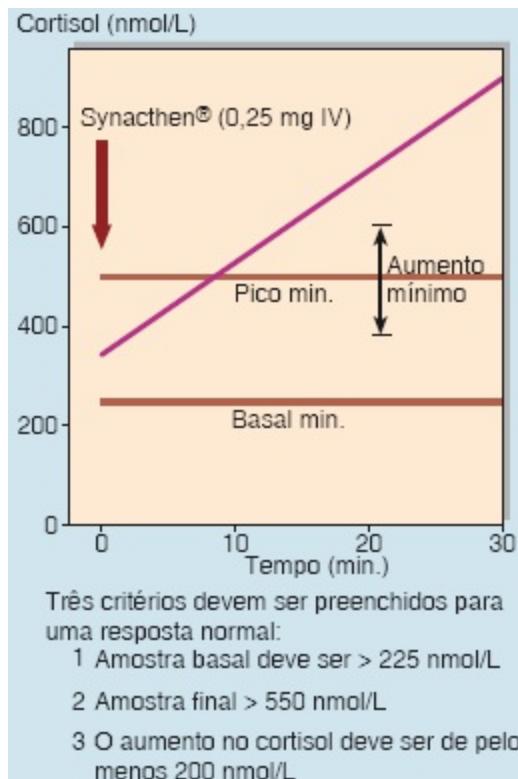


Fig 48.3 **Respostas ao teste com Synacthen®.** O Synacthen® é administrado por via IV após amostras de sangue basais terem sido coletadas.

Deficiência isolada de aldosterona

Essa condição é rara e pode ser resultado de uma lesão adrenal, como um defeito na 18-hidroxilase, ou deficiência primária de renina, como no paciente sem rins.



Nota clínica

A insuficiência adrenal primária pode ter um início insidioso. A palidez é um sinal característico, assim como pele seca com pigmentação, especialmente nas pregas da palma e pontos de pressão (Fig. 48.4). Pacientes podem ser assintomáticos com hipercalemia e hiponatremia aparentemente isoladas. A doença de Addison deve sempre ser considerada como um possível diagnóstico em pacientes com potássio sérico elevado, especialmente se não apresentarem insuficiência renal.

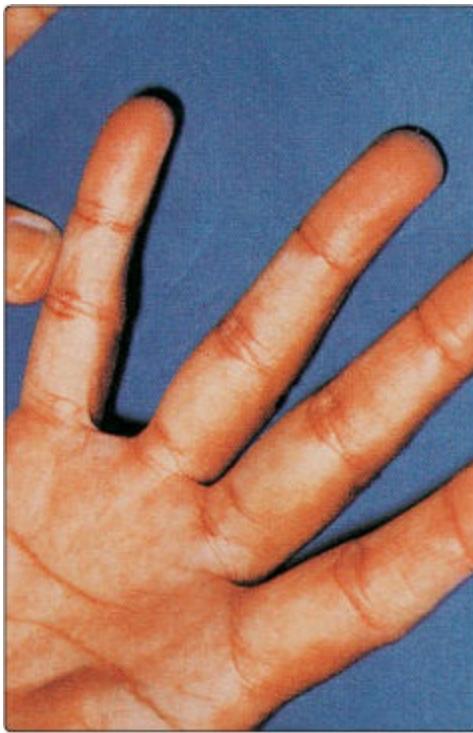


Fig 48.4 Pregas da pele pigmentadas em um paciente com insuficiência adrenal primária.

Caso clínico 38

Uma mulher de 31 anos foi internada no centro cirúrgico com um histórico de dor abdominal e vômito por dois dias. A pressão sanguínea era 110/65 mmHg e a frequência cardíaca era 88 batimentos por minuto e regular. Foi feito um diagnóstico provisório de obstrução intestinal. No momento da internação, os testes revelavam:

Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	Ureia	Creatinina
		mmol/L			$\mu\text{mol}/\text{L}$
128	6,1	92	18	10,8	180

Administrou-se 1,5 L de solução salina a 0,9% por via intravenosa ao longo da noite, e na manhã seguinte seus sintomas tinham sido resolvidos. Seu nível sérico de sódio aumentou para 134 mmol/L e seu nível sérico de potássio caiu para 4,8 mmol/L. Durante a revisão de seu histórico descobriu-se que ela esteve doente por muitos meses com perda de peso e anorexia. Notou-se que ela apresentava pigmentação.

Um teste curto com Synacthen® foi realizado e os níveis séricos de cortisol estavam abaixo de 60 nmol/L tanto antes quanto após a administração de 0,25 mg de Synacthen®.

- Sugira o diagnóstico.
- Como as mudanças nos níveis de sódio e potássio podem ser explicadas?

Comentário na p. 168.

Hipofunção do córtex adrenal

- A insuficiência adrenocortical é rara, mas possivelmente fatal.
- A incapacidade do córtex adrenal em produzir cortisol e aldosterona pode ser resultado de doenças autoimunes ou infiltrativas.
- O teste com Synacthen® é utilizado no diagnóstico da insuficiência adrenocortical primária.
- O teste de estresse por insulina é utilizado no diagnóstico de insuficiência primária da hipófise que pode levar a insuficiência secundária do córtex adrenal.
- Os pontos principais do tratamento são a manutenção da ingestão de sódio e a reposição hormonal adequada.

49 Hiperfunção do córtex adrenal

A hiperfunção do córtex adrenal pode ser convenientemente discutida em termos da produção excessiva de três hormônios:

- cortisol
- androgênios adrenais
- aldosterona.

Excesso de cortisol

A exposição prolongada dos tecidos corporais ao cortisol ou outros glicocorticoides leva ao surgimento de características clínicas que são conjuntamente conhecidas como síndrome de Cushing (Fig. 49.1), devido ao neurocirurgião americano Harvey Cushing. A causa mais comum é o uso prolongado de medicamentos esteroides (iatrogênica). É causada muito menos frequentemente por tumores que secretam cortisol ou ACTH (ver adiante); esses casos podem ser muito difíceis de diagnosticar.

Em qualquer suspeita de síndrome de Cushing o médico deve fazer duas perguntas:

- “O paciente realmente tem síndrome de Cushing?” A possibilidade de um paciente apresentar síndrome de Cushing surge frequentemente porque eles estão obesos ou hipertensos, condições frequentemente encontradas na população em geral. Investigações iniciais excluem o diagnóstico de síndrome de Cushing na maioria dos casos.
- Uma vez que o diagnóstico de síndrome de Cushing tenha sido estabelecido, a segunda pergunta pode ser feita: “Qual a causa da secreção excessiva de cortisol?” Os testes utilizados no diagnóstico diferencial são distintos daqueles utilizados para confirmar a produção excessiva de cortisol.

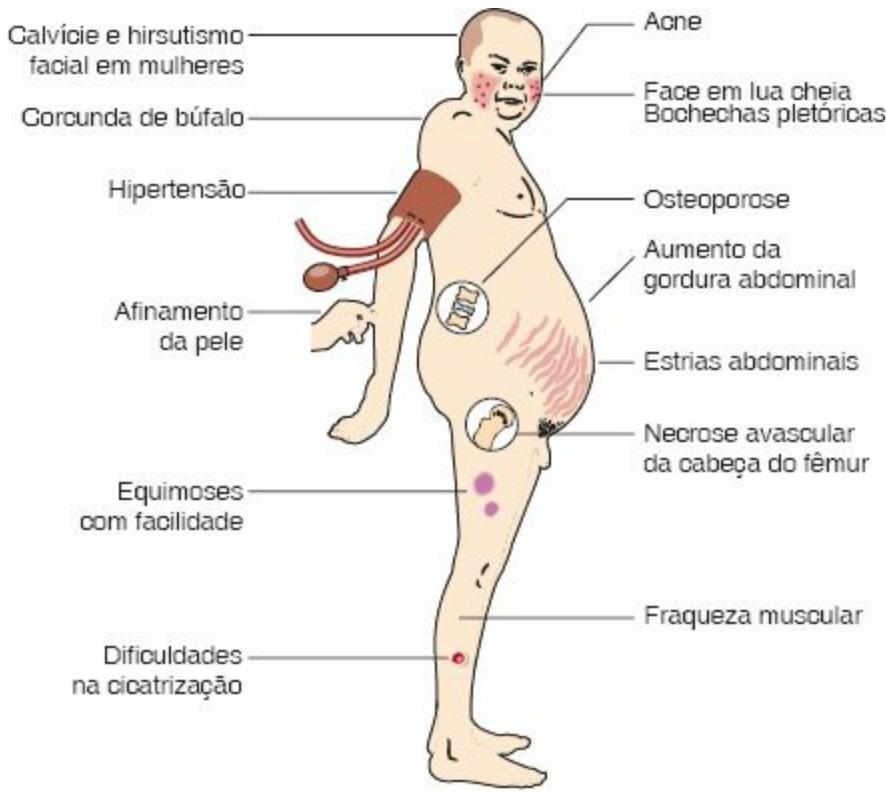


Fig 49.1 Algumas características clínicas da síndrome de Cushing.

Confirmando o diagnóstico

A síndrome de Cushing iatrogênica é geralmente óbvia – o paciente toma medicamentos esteroides. O esteroide pode ter sido administrado oralmente, inalado ou aplicado topicalmente. A síndrome de Cushing iatrogênica geralmente não é um dilema diagnóstico e não será analisada mais a fundo.

O cortisol, secretado em excesso pelo córtex adrenal, rapidamente excede a capacidade da proteína plasmática de ligação, globulina ligadora de cortisol. O cortisol não ligado é livremente filtrado para a urina. “Cortisol urinário livre” em uma amostragem de 24 horas, ou aferido como a razão cortisol:creatinina em uma amostra de urina matinal, é um dos testes de triagem inicial em um paciente com suspeita de hiperfunção adrenocortical. Esta última medida pode ser feita em pequenas alíquotas de urina. Razões repetidamente elevadas de cortisol:creatinina na urina matinal são evidência suficiente para realizar outros exames no paciente. Se o teste for negativo em três ocasiões, a síndrome de Cushing pode ser excluída do diagnóstico diferencial.

As concentrações de cortisol medidas entre 8 e 22h normalmente apresentam ritmo circadiano com a amostra noturna apresentando um valor mais baixo que a matinal. Essa diferença frequentemente não é aparente no paciente com síndrome de Cushing. É essencial que o paciente não esteja estressado quando essas medidas sejam realizadas.

A incapacidade de uma administração de 1 mg de dexametasona às 23 h de

suprimir os níveis séricos de cortisol as 8 h da manhã seguinte, ou a incapacidade de suprimir a secreção de cortisol ao longo da noite (avaliada pela razão cortisol:creatinina na urina matinal), é outro indicativo da síndrome de Cushing.

A incapacidade de elevação do cortisol sérico após hipoglicemia induzida por insulina também é um sinal característico da síndrome de Cushing. Uma vez que pacientes com produção excessiva de cortisol são resistentes a insulina, pode não se alcançar uma hipoglicemia adequada com 0,15 unidade de insulina/kg de peso corporal. Uma dose mais alta pode ser necessária. Em indivíduos normais uma queda na concentração de glicose no sangue para valores inferiores a 2,2 mmol/L é acompanhada de uma elevação no cortisol sérico de mais de 200 nmol/L. Pacientes com essa resposta no IST dificilmente apresentam uma produção patologicamente excessiva de cortisol.

Determinando a causa

A [Figura 49.2](#) ilustra as causas possíveis da síndrome de Cushing. Dentre elas estão:

- adenoma hipofisário
- ACTH ectópico
- adenoma adrenal
- carcinoma adrenal.

Classicamente, o ACTH é indetectável no plasma de pacientes com tumores adrenais. Em pacientes com síndrome de Cushing dependente da hipófise (conhecida de forma um tanto confusa como síndrome de Cushing) o ACTH plasmático pode estar dentro do intervalo de referência ou levemente elevado. Os níveis plasmáticos de ACTH se encontram frequentemente elevados em pacientes com produção ectópica de ACTH.

Em pacientes com síndrome de Cushing dependente da hipófise, o cortisol na urina ou no soro se apresenta parcialmente suprimido após dois dias de dexametasona, 2,0 mg quatro vezes ao dia ([Fig. 49.3](#)). A incapacidade de eliciar essa supressão sugere a produção ectópica de ACTH ou secreção autonômica de cortisol por um tumor adrenal. A presença de hipocalemia é um sinal indicativo da produção ectópica de ACTH.

A causa da síndrome de Cushing vai determinar as opções terapêuticas, sendo, portanto, essencial à realização de um diagnóstico definitivo. Varreduras por TC ou imagens de ressonância magnética da hipófise podem ser úteis na detecção de um adenoma hipofisário em pacientes com síndrome de Cushing. Coletas venosas seletivas com medição de ACTH são por vezes realizadas para localizar a fonte do ACTH em casos difíceis.

Excesso de androgênio

Tumores adrenocorticais, particularmente carcinomas adrenais, podem produzir excesso de androgênios (DHA, androstenediona e testosterona) causando hirsutismo e/ou virilização em mulheres (pp. 100-101). Essa condição não necessariamente é acompanhada de excesso de cortisol, e pode não haver sinais de síndrome de Cushing. Pacientes com hiperplasia adrenal congênita (p. 95) também podem apresentar sinais de produção elevada de androgênios.

Excesso de aldosterona

O hiperaldosteronismo primário (síndrome de Conn) é raro. Na maioria dos casos a doença é resultado de um único adenoma adrenocortical. Pacientes podem apresentar polidipsia e poliúria, sintomas de anormalidades neuromusculares como fraqueza, parestesia e tetania e hipertensão. Todos os sintomas exceto a hipertensão podem ser atribuídos à depleção de potássio.

Dentre as avaliações preliminares devem estar a determinação de eletrólitos no soro e na urina por diversos dias, com ingestão adequada de sódio. Os níveis séricos de potássio vão estar reduzidos e a eliminação de potássio na urina elevada. A coleta documentada e cuidadosa de amostras para avaliação de aldosterona, renina ou “atividade plasmática de renina”, pode ser realizada em dois dias consecutivos após 8 horas em recúbito e repetida com o paciente em livre movimentação, para confirmar o diagnóstico.

O diagnóstico de hiperaldosteronismo pode ser realizado em pacientes hipocalêmicos se os níveis de aldosterona estiverem acima do limite normal superior ou se estiverem persistentemente inapropriados para o potássio sérico. No hiperaldosteronismo primário, no qual o excesso de aldosterona vem de um adenoma adrenal, os níveis plasmáticos de renina estarão baixos.

O hiperaldosteronismo secundário é comum e está associado a doenças renais, cardíacas e hepáticas.

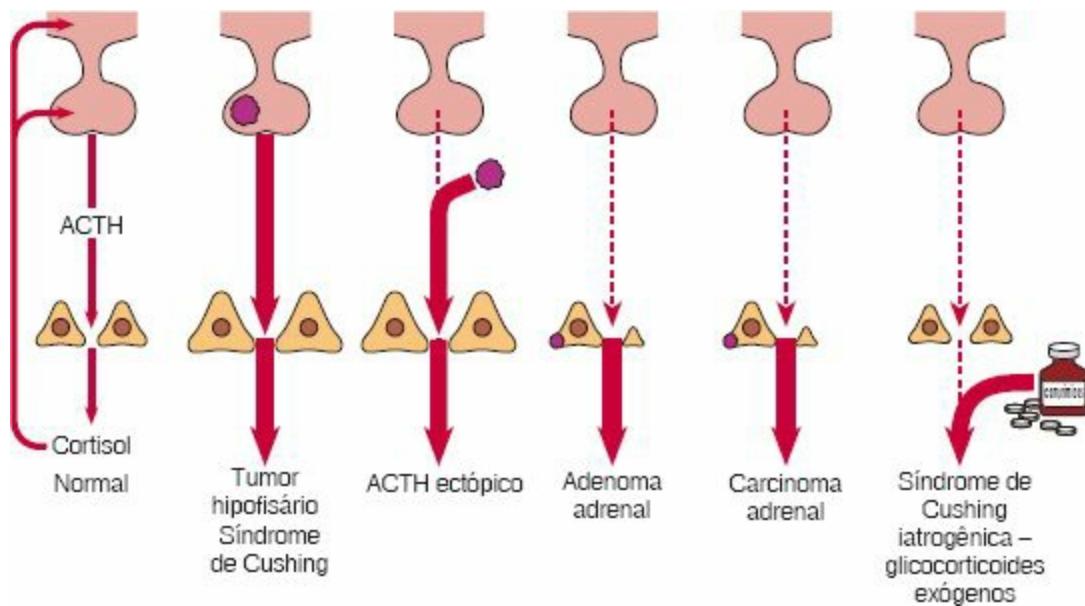


Fig. 49.2 As possíveis causas da síndrome de Cushing.

Caso clínico 39

Uma mulher de 31 anos apresentou um histórico de três meses de ganho de peso, hirsutismo, amenorreia e hipertensão. Sua razão cortisol:creatinina na urina estava elevada e não havia ritmo circadiano do cortisol sérico. O tratamento com 0,5 mg de dexametasona quatro vezes ao dia, não suprimiu seu cortisol, e a hipoglicemias induzida por insulina não fez com que seu cortisol sérico se elevasse.

- Que análises devem ser realizadas agora?

Comentário na p. 168.



Nota clínica

Ingestão excessiva de álcool pode causar pseudossíndrome de Cushing com os pacientes apresentando hipertensão, obesidade troncular, pleora ou acne. Análises preliminares podem demonstrar hipercortisolismo, que pode não ser suprimido com dexametasona. As características bioquímicas da síndrome de Cushing desaparecem após duas ou três semanas de abstinência.

Hiperfunção do córtex adrenal

- A síndrome de Cushing pode ser um diagnóstico difícil de ser realizado.
- Para confirmar o hipercortisolismo, a razão matinal de cortisol:creatinina na urina deve estar elevada, não deve haver ritmo circadiano do cortisol no soro, não deve haver elevação do cortisol durante um teste de estresse por insulina e o cortisol sérico não deve ser suprimido com uma dose baixa de dexametasona.

- Uma vez que o diagnóstico de síndrome de Cushing tenha sido realizado, a causa pode ser estabelecida pelo teste de supressão com alta dose de dexametasona e pela medição de ACTH.
- Podem haver evidências clínicas e bioquímicas de níveis elevados de androgênios adrenais.
- O excesso primário de aldosterona é raro e se deve geralmente a um adenoma (síndrome de Conn).

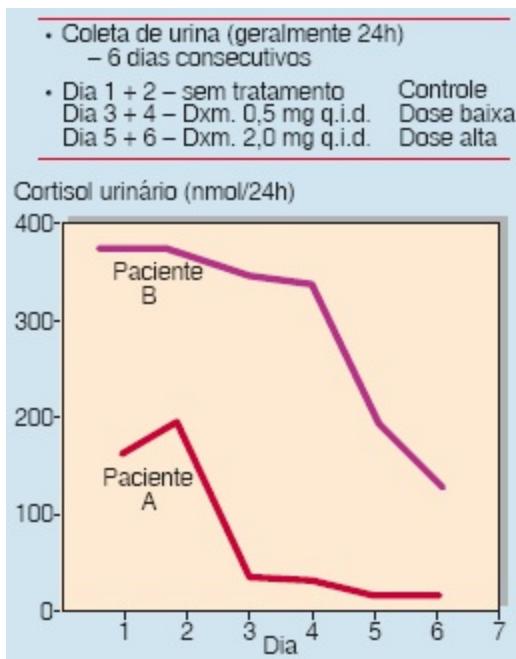


Fig 49.3 **Teste de supressão por dexametasona.** O paciente A apresentou > 75% de queda na eliminação urinária de cortisol com a dose baixa. Essa é uma **resposta normal**. O paciente B apresentou certa supressão com a dose alta. Isso é típico de **síndrome de Cushing dependente da hipófise** (Dxm = dexametasona, q.i.d. = quatro vezes ao dia).

50 Função gonadal

Hormônios esteroides sexuais

A testosterona é o principal androgênio e é sintetizada pelos testículos em homens. O estradiol, que é secretado pelos ovários, tem grande variação em sua concentração plasmática ao longo do ciclo menstrual feminino. Esteroides com ação similar a do estradiol são chamados estrogênios. A progesterona também é um produto do ovário e é secretada quando um corpo lúteo é formado após a ovulação. O plasma feminino normal também contém uma baixa concentração de testosterona, metade é produzida no ovário e metade através da conversão periférica de androstanediona e sulfato de desidroepiandrosterona (DHA), que são secretadas pelo córtex adrenal. Uma baixa concentração de estradiol está presente no plasma masculino normal.

A testosterona e o estradiol circulam no plasma, principalmente ligados a proteínas plasmáticas, particularmente a globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG). A concentração plasmática de SHBG é duas vezes mais alta em mulheres do que em homens. Em ambos os性os, o efeito da elevação de SHBG é aumentar os efeitos do tipo estradiol, enquanto uma redução em SHBG aumenta os efeitos androgênicos.

Em mulheres, a concentração de testosterona e SHBG é, por vezes, relatada pelo laboratório como uma razão (o índice de androgênio livre), que fornece uma indicação mais clara do estado do androgênio em comparação ao exame de testosterona sérica. Em homens, o cálculo da testosterona livre (utilizando equações) é um indicador mais confiável do que a medida da testosterona total; o índice de androgênio livre não é útil.

Eixo hipotalâmico- hipofisário-gonadal

A secreção episódica do hormônio hipotalâmico, hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), estimula a síntese e a liberação de gonadotrofinas, LH (hormônio luteinizante) e FSH (hormônio folículo-estimulante) da adenó-hipófise. Apesar dos nomes, ambas as gonadotrofinas atuam cooperativamente nos ovários, na mulher, e nos testículos, no homem, para estimular a secreção de hormônios sexuais e os processos reprodutivos.

Função da gônada masculina

Os testículos secretam testosterona e produzem espermatozoides. Antes da puberdade, as concentrações plasmáticas de gonadotrofina e testosterona são muito baixas. O desenvolvimento das células de Leydig e sua secreção de testosterona são influenciados pelo LH, enquanto a função das células de Sertoli são influenciados pelo FSH (Fig. 50.1). A testosterona é responsável pelo desenvolvimento das características masculinas secundárias, como crescimento de pelos, voz grossa e musculatura característica.

Distúrbios dos hormônios sexuais masculinos

O hipogonadismo pode resultar em deficiência na produção de esperma e secreção reduzida de testosterona. Isso pode ocorrer devido à deficiência testicular (distúrbios primários ou hipogonadismo hipergonadotrófico), ou devido a um defeito no hipotálamo, ou na hipófise (distúrbios secundários ou hipogonadismo hipogonadotrófico). No hipogonadismo hipogonadotrófico, ambas as gonadotrofinas, ou apenas o LH podem estar reduzidos. Pode haver insuficiência generalizada da função hipofisária.

Dentre as causas do hipogonadismo primário estão:

- defeitos congênitos como a síndrome de Klinefelter ou agêncese testicular
- defeitos adquiridos devido a infecções (p. ex., caxumba), trauma, irradiação ou drogas citotóxicas.

Dentre as causas do hipogonadismo secundário estão:

- tumores hipofisários
- distúrbios hipotalâmicos como a síndrome de Kallmann.

Testes dinâmicos, como a estimulação com GnRH, podem ajudar a estabelecer a causa de hipogonadismo em alguns pacientes.

Distúrbios da diferenciação sexual masculina

Distúrbios da diferenciação sexual masculina são raros. A produção de testosterona pode estar alterada. Na síndrome da feminização testicular, os receptores de androgênio são inativos e, os tecidos-alvo são incapazes de responder à estimulação pela testosterona circulante, levando a um fenótipo feminino.

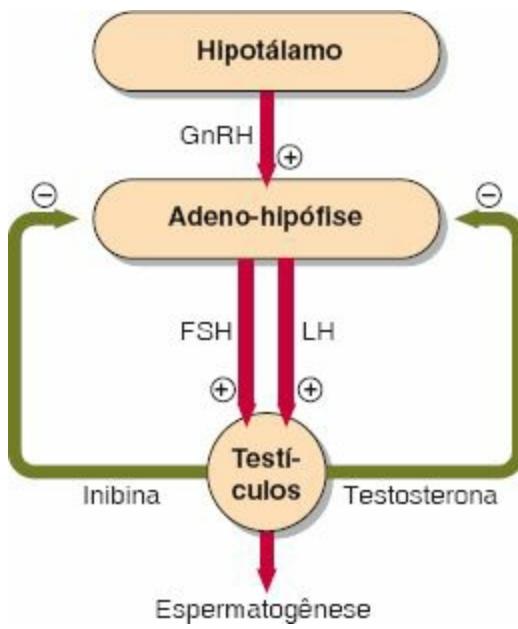


Fig 50.1 Controle da função testicular pelas gonadotrofinas.

Função da gônada da feminina

O estradiol é responsável por:
características sexuais femininas secundárias estimulação do crescimento folicular
desenvolvimento do endométrio.

As concentrações são baixas antes da puberdade, mas sobem rapidamente e flutuam cicличamente durante a vida reprodutiva. Após a menopausa, as concentrações plasmáticas de estradiol caem apesar de altas concentrações circulantes de gonadotrofinas.

A Figura 50.2 mostra o controle hormonal normal do ciclo menstrual. No início do ciclo, o FSH é liberado e inicia o crescimento folicular. No meio do ciclo, uma onda de LH deflagra a ovulação. O folículo rompido se diferencia no corpo lúteo que secreta progesterona e estradiol, cujo alvo é o endométrio, como parte do preparo para a implantação.

Dentre os distúrbios dos hormônios sexuais femininos estão:

- Subfertilidade, amenorreia e oligomenorreia (p. 102).
- Hirsutismo. Esse distúrbio consiste no crescimento de pelos com padrão de distribuição masculino. Pode ser idiopático, mas a causa patológica mais comum é a obesidade (resistência à insulina), frequentemente associada à doença policística do ovário. Durante a avaliação de mulheres com hirsutismo, é essencial a exclusão de doenças severas. A Figura 50.3 apresenta um diagrama de decisões diagnósticas para investigação do hirsutismo.
- Virilismo. Apesar de incomum, é um sinal de doença severa. As concentrações de testosterona estão marcadamente elevadas em pacientes virilizadas e há

evidência da ação excessiva do androgênio, como alargamento clitoriano, crescimento de pelos com padrão masculino, mudança da voz para tom mais grave e atrofia dos seios. Tumores nos ovários ou na adrenal são a causa provável.

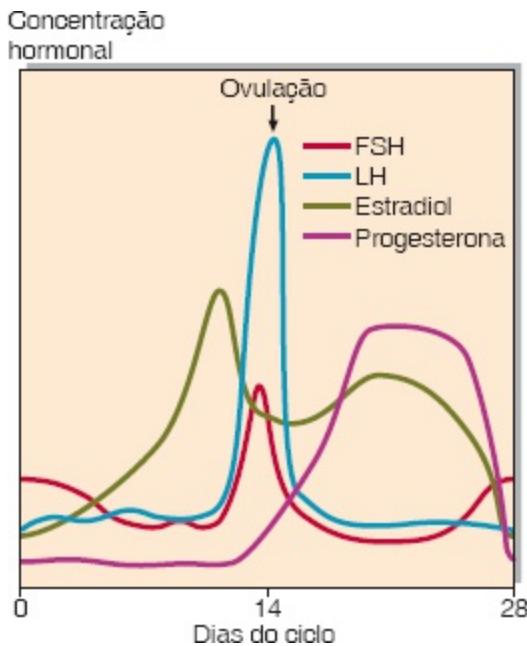


Fig 50.2 Concentrações hormonais plasmáticas ao longo do ciclo menstrual feminino.

A avaliação de androgênio em mulheres

A observação de testosterona elevada em uma mulher deve sempre ser analisada profundamente. Uma concentração reduzida de SHBG geralmente é evidência de androgênio elevado, uma vez que a síntese dessa proteína pelo fígado é inibida pela testosterona. Ao medir-se a concentração de outros androgênios, como a androstenediona e o sulfato de DHA (uma “varredura androgênica”), a fonte de testosterona por ser definida (Fig. 50.4). Níveis elevados de sulfato de DHA sugerem que a adrenal, ou um tumor na adrenal, está produzindo androgênios em excesso. Se a fonte for o ovário, então, apenas a androstenediona estará elevada.

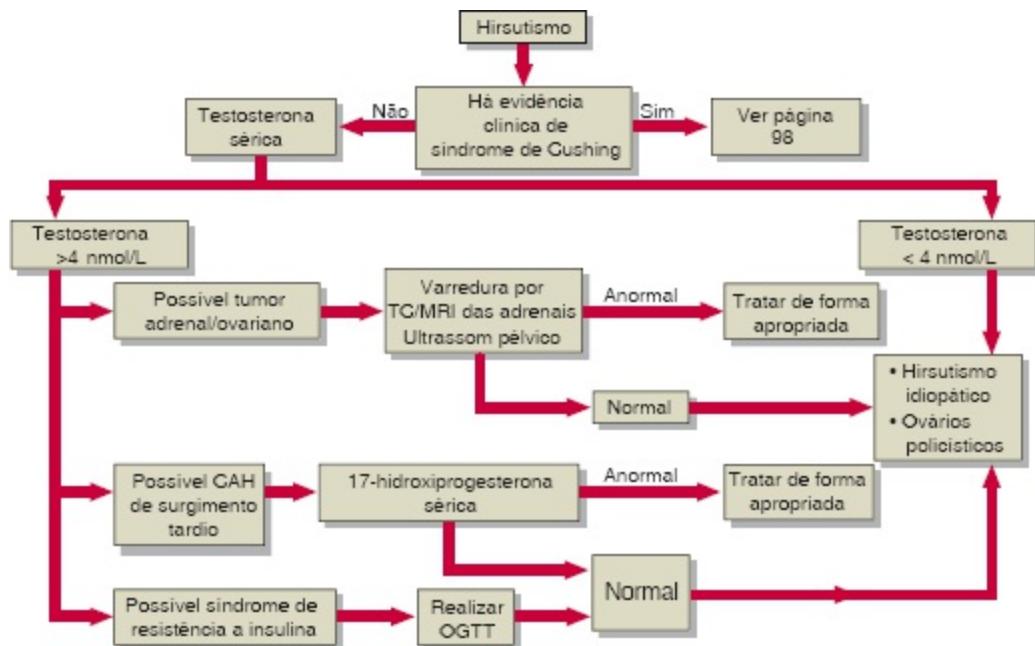


Fig 50.3 Esquema de decisão de diagnóstico para a avaliação do hirsutismo.

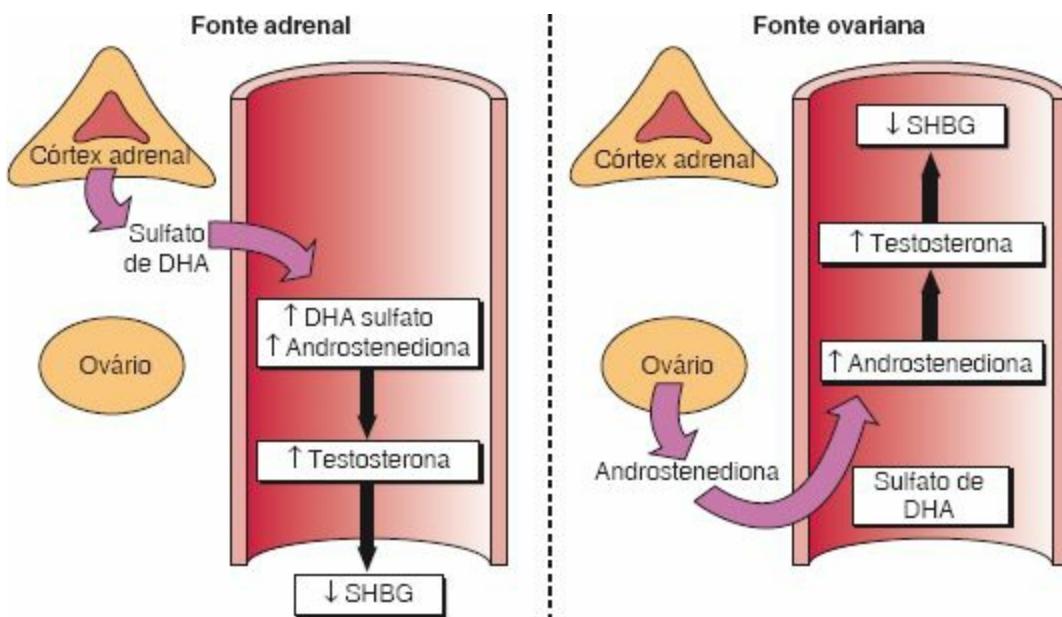


Fig 50.4 Avaliação de concentrações elevadas de testosterona em uma mulher.

Caso clínico 40

Uma mulher de 29 anos reclamou de acne e ciclo menstrual irregular. Durante a avaliação, ela estava com sobrepeso e moderadamente hirsuta. Exames iniciais revelaram níveis discretamente elevados de testosterona em 3,7 nmol/L. O LH estava em 15 U/L e o FSH em 5,6 U/L.

- Quais outros exames podem ser feitos para diagnosticar esta paciente?

Comentário na p. 168.

Função gonadal

- A testosterona é o principal hormônio secretado pelos testículos nos homens e é regulado pelo LH hipofisário. A testosterona é responsável pelas características masculinas secundárias.
- O estradiol é o principal produto do ovário e é responsável pelas características femininas secundárias, desenvolvimento do folículo ovariano e proliferação do epitélio uterino.
- O hipogonadismo em homens pode ser primário (em que a causa é a insuficiência na síntese de testosterona ou de espermatogênese nos testículos) ou secundário, em que o problema está no hipotálamo ou na hipófise.
- A disfunção gonadal em mulheres pode se apresentar como amenorreia primária ou secundária, infertilidade, hirsutismo ou virilismo.

51 Subfertilidade

A subfertilidade é definida como afalha de um casal em conceber após um ano de relações sexuais regulares e livres de métodos contraceptivos. Um histórico clínico completo obtido antes do exame físico deve buscar informações sobre gravidez prévia, prática contraceptiva, doenças graves, quimioterapia ou radioterapia prévia, anormalidades congênitas, fumo, uso de drogas, doenças sexualmente transmissíveis e a frequência das relações sexuais. O exame físico deve buscar por indicações de distúrbios hipotalâmico-hipofisários ou tireoidianos, síndrome de Cushing, galactorreia e hirsutismo. Nos homens, a análise do sêmen deve detalhar volume, densidade de esperma, mobilidade e presença de espermatozoides anormais.

Nas mulheres, anormalidades endócrinas são encontradas em um terço das pacientes. Distúrbios hormonais são causas muito raras de subfertilidade masculina. Em alguns casais, não se pode identificar a causa.

Avaliações endócrinas de mulheres subférteis

A avaliação de mulheres inférteis depende da fase do ciclo menstrual. Se o ciclo menstrual for regular, a progesterona sérica deve ser medida no meio da fase lútea (dia 21). Se a progesterona estiver alta ($> 30 \text{ nmol/L}$), significa que a paciente ovulou e não há necessidade de análises endócrinas adicionais. Outras causas de subfertilidade devem ser consideradas. Se a progesterona estiver baixa ($< 10 \text{ nmol/L}$), a ovulação não ocorreu.

Em mulheres que apresentam menstruação irregular ou ausente (oligomenorreia ou amenorreia) ou que não estão ovulando, as medidas hormonais podem ser diagnósticas. A [Figura 51.1](#) apresenta um protocolo para avaliação. A medida da concentração do estradiol e da gonadotrofina podem detectar insuficiência ovariana primária ou doença do ovário policístico. Medidas de prolactina e androgênios também podem ajudar.

Dentre as causas endócrinas de subfertilidade em mulheres estão:

- *Secreção excessiva de androgênio pelos ovários em resposta a resistência à insulina.* Este é um aspecto comum de obesidade centrípeta.
- *Insuficiência ovariana primária.* É indicada por níveis elevados de gonadotrofinas e baixa concentração de estradiol (um padrão da menopausa). A terapia de reposição hormonal ajuda a libido e previne a osteoporose, mas não restabelece a fertilidade.

- *Hiperprolactinemia* (pp. 84-85).
- *Doença do ovário policístico*. É indicada por níveis elevados de LH e FSH normal. Medidas do estradiol são frequentemente inúteis. O hirsutismo, um aspecto desta condição, está associado a níveis elevados de testosterona e a concentrações subnormais da proteína ligadora de hormônio sexual.
- *Síndrome de Cushing* (pp. 98-99).
- *Hipogonadismo hipogonadotrófico*.

Raramente, concentrações subnormais de gonadotrofina e estradiol sugerem a presença de uma lesão hipotalâmico-hipofisária, como a interferência de um tumor da hipófise.

Avaliações endócrinas de homens subférteis

Não há necessidade de exames endócrinos no homem eugonadal com análise de esperma normal. No homem hipogonadal, a testosterona e as gonadotrofinas devem ser medidas primeiro (Figura 51.2). Dentre as causas de subfertilidade nos homens estão:

- *Insuficiência testicular primária*. Quando tanto as células intersticiais quanto os túbulos estiverem danificados, os níveis de LH e FSH estarão elevados e os de testosterona reduzidos. Quando apenas a função tubular estiver alterada, o FSH se encontra seletivamente elevado e os níveis de androgênio podem estar normais.
- *Doença hipotalâmico-hipofisária*. Níveis reduzidos de testosterona com níveis baixos ou normais de gonadotrofinas sugerem hipogonadismo hipogonadotrófico.
- *Hiperprolactinemia*. Esta é uma causa rara de subfertilidade em homens (pp. 84-85).

Subfertilidade

- Problemas endócrinos são uma causa comum de subfertilidade nas mulheres, mas são raras em homens.
- Níveis séricos elevados de progesterona em uma amostra do 21º dia do ciclo menstrual indicam que a ovulação ocorreu.
- Tanto em homens quanto mulheres uma concentração sérica de FSH acima de 25 U/L indica insuficiência gonadal primária.
- A hiperprolactinemia é uma causa comum de subfertilidade feminina.

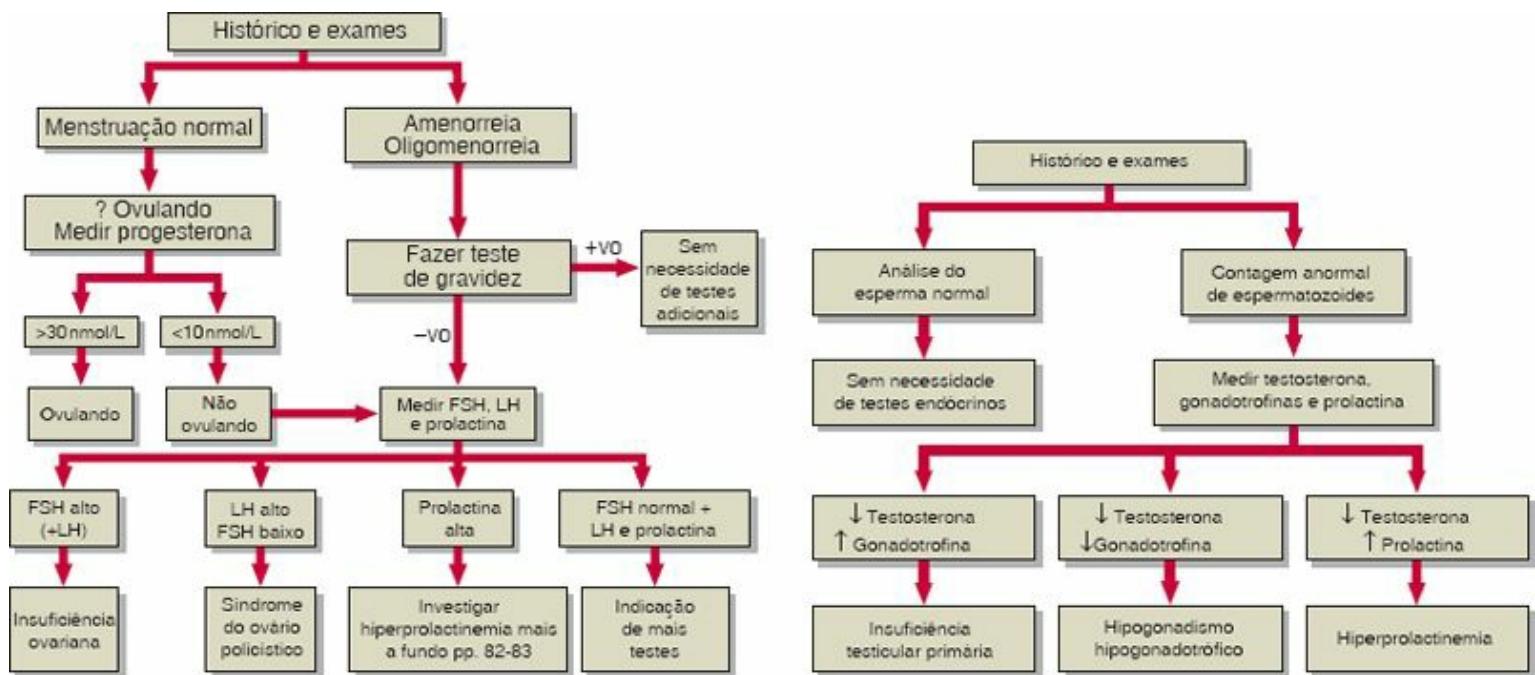


Fig 51.1 Esquema para diagnóstico de subfertilidade na mulher.

4 Exames especializados

52 Avaliação nutricional

A desnutrição é um problema comum ao redor do mundo e, em países desenvolvidos, essa condição está associada particularmente à pobreza e ao alcoolismo. A desnutrição também ocorre em pacientes hospitalares. Vários estudos vêm demonstrando que esses pacientes podem apresentar, além de desnutrição energético-proteica, deficiências vitamínicas e minerais, especialmente após uma grande cirurgia ou uma enfermidade crônica.

Desnutrição significa fome para os leigos. Porém, esse termo tem um significado muito mais amplo: desnutrição significa tanto a inadequação de qualquer nutriente na dieta quanto o excesso de ingestão alimentar. A patogênese da desnutrição pode ser observada na [Figura 52.1](#).

A desnutrição relacionada à cirurgia ou a que surge após uma lesão grave ocorre devido às extensas alterações metabólicas que acompanham esses eventos conhecidas como “resposta metabólica à lesão” (pp. 110-111).

A avaliação para confirmar uma suspeita de desnutrição baseia-se nos seguintes itens:

- histórico do paciente
- exame clínico
- exames laboratoriais incluindo os bioquímicos.

Histórico do paciente

A análise do histórico médico passado de um paciente pode revelar alterações no peso, cicatrização prejudicada ou aumento na susceptibilidade a infecções. A obtenção de um bom histórico alimentar é uma das partes mais importantes de uma avaliação nutricional completa. A obtenção do histórico alimentar pode envolver o registro detalhado da ingestão de alimentos e bebidas pelo paciente em um período de 7 dias. Porém, e até de forma mais comum, algumas questões simples podem gerar informações úteis sobre a dieta de um paciente. Dependendo da natureza do problema a ser investigado, diferentes questões serão apropriadas. Por exemplo, em um paciente debilitado, questões sobre apetite e ingestão alimentar geral podem sugerir um distúrbio alimentar como anorexia nervosa. Já em pacientes com erupção cutânea, faz-se necessária a obtenção de detalhes sobre os grupos alimentares específicos ingeridos para a exclusão de uma causa dietética. Em pacientes com risco aumentado de

cardiopatia coronária, as perguntas sobre a ingestão de gorduras saturadas podem ser mais reveladoras.

Exame clínico

As medições antropométricas simples incluem altura, massa corporal, circunferência braquial e espessura das dobras cutâneas.

O índice de massa corporal (peso em kg dividido pelo quadrado da altura em metros) é um indicador razoável do estado nutricional, exceto quando o paciente está edematoso. A circunferência braquial é um indicador da massa muscular esquelética, enquanto a espessura das dobras cutâneas é proporcional à quantidade de gordura corporal. Além disso, o exame físico geral pode revelar sinais de desnutrição na pele, unhas, pelos, dentes e membranas mucosas.



Fig 52.1 Desenvolvimento da desnutrição.

Exames bioquímicos

Vários exames bioquímicos podem ser utilizados para complementar o histórico e o exame físico do paciente na avaliação do seu estado nutricional. Nenhum desses exames são completamente satisfatórios e eles nunca devem ser utilizados isoladamente. Os exames bioquímicos mais comuns são:

- **Concentração de albumina sérica.** Esse exame é um indicador do estado nutricional proteico que, embora amplamente utilizado, possui pouca sensibilidade diagnóstica. Muitos fatores além da nutrição afetam esse exame como, por exemplo, as enfermidades hepáticas e renais e até mesmo a hidratação do paciente. A concentração de albumina sérica cai rapidamente como parte da resposta metabólica à lesão e essa queda pode ser atribuída equivocadamente à desnutrição.
- **Concentração de glicose plasmática.** Esse exame é sempre realizado no caso de uma inanição prolongada. A não ingestão de açúcares por longos períodos de tempo produz cetose. A hiperglicemia frequentemente faz parte da resposta

metabólica à lesão.

■ **Concentração de lipídios.** A concentração de triglicerídos plasmáticos no jejum pode oferecer indícios sobre o funcionamento do metabolismo de gorduras no organismo. Porém, essa concentração pode ser afetada por uma série de processos metabólicos. As concentrações de ácidos graxos essenciais no plasma podem ser medidas em caso de suspeita de deficiências específicas. A quantidade de gordura fecal pode ser medida qualitativamente ou quantitativamente na avaliação de complicações de má-absorção. Porém, esse exame não é comumente utilizado e certamente são poucos os laboratoristas que o executam.

Tabela 52.1 **Classificação das vitaminas**

Vitaminas	Estado de deficiência	Exame laboratorial
Hidrossolúveis		
C (Ascorbato)	Escorbuto	Concentração plasmática ou leucocitária
B ₁ (Tiamina)	Beribéri	Concentração eritrocitária
B ₂ (Riboflavina)	Raramente a deficiência é isolada	Concentração eritrocitária
B ₆ (Piridoxina)	Dermatite/Anemia	Concentração eritrocitária
B ₁₂ (Cobalamina)	Anemia perniciosa	B ₁₂ sérico, hemograma completo
Folato	Anemia megaloblástica	Folato sérico, folato eritrocitário, hemograma completo
Niacina	Pelagra	Metabólitos da niacina na urina (normalmente não disponível)
Lipossolúveis		
A (Retinol)	Cegueira	Vitamina A sérica
D (Colecalciferol)	Osteomalácia/raquitismo	25-hidroxicolecalciferol sérico
E (Tocoferol)	Anemia/neuropatia	Vitamina E sérica
K (Fitomenadiona)	Coagulação defeituosa	Tempo de protrombina

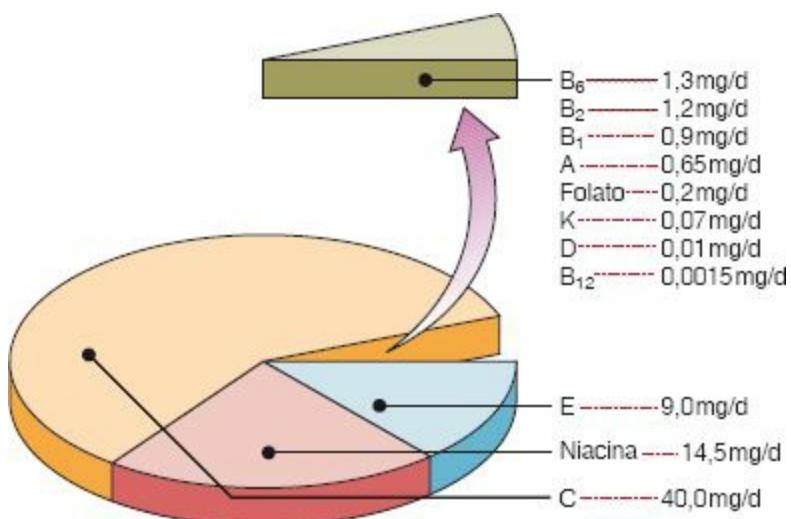


Fig 52.2 Necessidades diárias de vitaminas de um adulto médio.

Ao contrário da avaliação do estado global, as medidas bioquímicas exercem um importante papel na identificação de excessos ou deficiências de componentes específicos da dieta. Tanto os resultados obtidos com os exames de sangue quanto os obtidos com exames de urina podem ser úteis tais como os mostrados a seguir:

- **Vitaminas.** Esses compostos orgânicos são vitais para o metabolismo normal. Geralmente as vitaminas são classificadas em decorrência de suas solubilidades; elas estão listadas na [Tabela 52.1](#) e suas necessidades diárias de um adulto médio são mostradas na [Figura 52.2](#). Alguns exames estão disponíveis para a determinação direta das concentrações sanguíneas de vitaminas, mas o mais frequente é a realização dessa determinação através de exames funcionais indiretos que se baseiam no fato de que muitas vitaminas são cofatores enzimáticos. Esses exames funcionais indiretos podem ajudar na identificação de anormalidades grosseiras. Porém, para detectar deficiências sutis ou o problema crescente de sua ingestão, são necessárias medições quantitativas diretas das vitaminas.
- **Minerais maiores.** Esses elementos inorgânicos estão presentes no corpo em quantidades maiores do que 5 g. Os principais nutrientes nessa categoria são sódio, potássio, cloro, cálcio, fósforo e magnésio. Todos esses minerais são prontamente mensuráveis no sangue e suas concentrações refletem parcialmente suas ingestões diárias.
- **Elementos traços.** Elementos inorgânicos presentes no corpo em quantidades menores do que 5 g e que são frequentemente encontrados em complexos com proteínas. Os elementos traços essenciais estão mostrados na [Figura 52.3](#).

Avaliação nutricional pré-operatória

A realização de uma avaliação nutricional não é necessária somente após os procedimentos cirúrgicos. Os pacientes precisam estar em boas condições nutricionais antes de uma operação e uma avaliação nutricional deve ser realizada com bastante antecedência para a recuperação das reservas antes da cirurgia ([Fig. 52.4](#)).

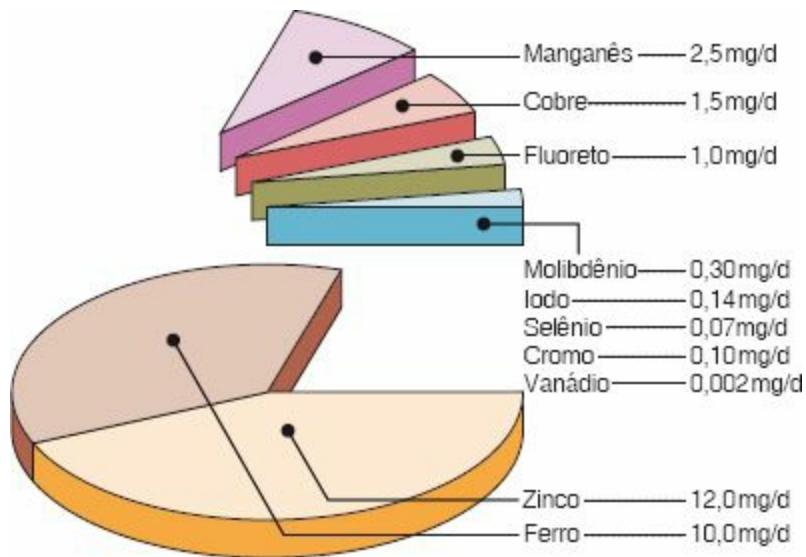


Fig 52.3 Necessidades diárias de elementos traços essenciais de um adulto médio.

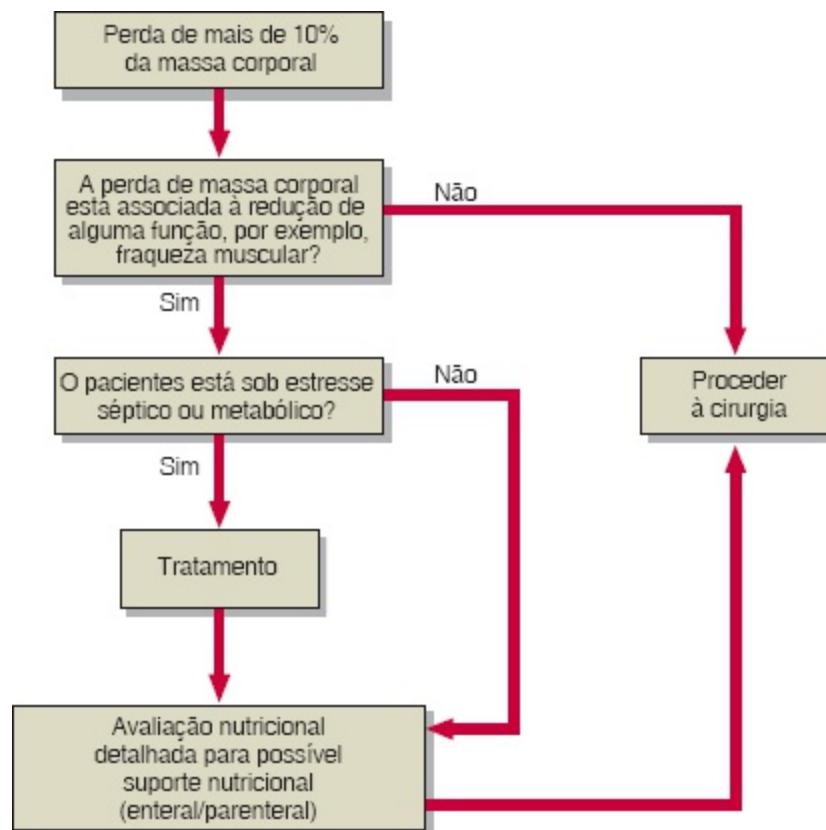


Fig 52.4 Seleção de pacientes para o suporte nutricional pré-operatório.

Caso clínico 41

Um homem de 68 anos de idade, com doença do neurônio motor, é admitido por causa de uma anorexia e perda de peso graves. Com a suspeita de desnutrição, o médico residente solicita uma bateria de exames bioquímicos, incluindo a medição da concentração sérica de vitamina E e selênio.

- Esses exames serão úteis para o tratamento desse paciente? Comentário na p. 168.



Nota clínica

As medições exatas da altura e do peso são as características mais importantes em uma avaliação nutricional em todas as etapas da vida – do período neonatal até a velhice. Apesar de sua importância, esses dados não são frequentemente registrados nos históricos dos pacientes.

Avaliação nutricional

- A avaliação nutricional é importante em qualquer paciente.
- A desnutrição é comum e geralmente reflete a insuficiência de alguns ou vários nutrientes na dieta.
- O histórico do paciente e os exames clínicos e laboratoriais são complementares.
- Vários exames bioquímicos podem ajudar no diagnóstico de deficiências nutricionais e no monitoramento de pacientes que recebem suporte nutricional.

53 Suporte nutricional

O suporte nutricional pode variar de um simples aconselhamento alimentar até uma nutrição parenteral total (NPT) a longo prazo. No meio termo, encontra-se um amplo espectro de condições clínicas e formas apropriadas de suporte nutricional (Fig. 53.1). À medida que nos movemos para a direita, isto é, a escala de gravidade da doença aumenta, nós também aumentamos o nível de suporte e, consequentemente, aumenta também a necessidade de um apoio laboratorial. O laboratório de bioquímica clínica exerce um importante papel no diagnóstico de algumas doenças que necessitam de intervenção nutricional específica como, por exemplo, diabetes melito, anemia por deficiência de ferro e hiperlipidemia. Porém, o laboratório de bioquímica clínica exerce um papel ainda mais importante no monitoramento de pacientes que recebem diferentes formas de suporte nutricional.

Do que os pacientes necessitam?

A avaliação das necessidades alimentares de alguns pacientes é uma tarefa altamente especializada, mas algumas recomendações podem ser levadas em consideração. Uma mistura balanceada de nutrientes deve conter uma provisão adequada para o crescimento, para a cura e para perdas patológicas como, por exemplo, uma fistula ativa. Quando os pacientes conseguem ingerir uma dieta mista e variada, a consideração detalhada de sua ingestão alimentar específica raramente é problemática. Porém, para os pacientes cuja alimentação equilibrada dos nutrientes deve ser assumida pela equipe clínica, o cuidado deve ser maior. O *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST), ferramenta de triagem nutricional desenvolvida pela British Association for Parenteral and Enteral Nutrition, é rotineiramente utilizada em hospitais para ajudar na identificação de adultos que estão abaixo do peso e que possuem risco de desnutrição. O MUST considera peso, altura, índice de massa corporal, alterações recentes e inesperadas de peso e efeitos de doenças agudas. As necessidades nutricionais de um indivíduo variam de acordo com a fase do trauma/recuperação. Há várias equações preditivas disponíveis que estimam as necessidades energéticas de um adulto (veja adiante). Fatores relacionados à atividade e estresse também devem ser considerados ao se calcular as necessidades energéticas e, essas mudarão dependendo do estado clínico.

Energia

As necessidades energéticas básicas podem ser grosseiramente calculadas usando a fórmula da taxa metabólica basal (TMB; [Fig. 53.2](#)). A equação de Harris-Benedict usa a TMB calculada e aplica um fator relacionado à atividade física para calcular o gasto total diário de energia. Porém, no caso de uma doença aguda ou pacientes desnutridos, as necessidades energéticas são ajustadas para que se leve em consideração a perda de peso preexistente, o estresse catabólico e até mesmo o aumento das necessidades energéticas, na esperança de induzir um estado anabólico. As principais fontes energéticas na alimentação são carboidratos e gorduras. A glicose fornece 4 kcal/g enquanto as gorduras fornecem 9 kcal/g. A carga energética total pode ser administrada usando carboidratos, mas a prescrição de uma mistura de carboidratos e lipídios é mais fisiológica e serve para reduzir o volume da alimentação. Isso é importante tanto para a alimentação enteral quanto para a nutrição parenteral.

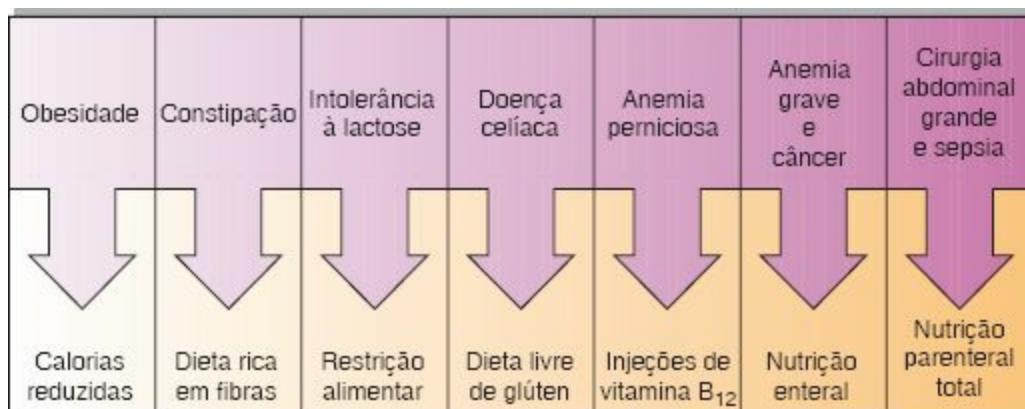


Fig 53.1 **Espectro de suporte nutricional.**

Nitrogênio

A ingestão dietética de referência (IDR) de proteínas para um adulto médio é de 0,75 g/kg de peso corpóreo por dia. As necessidades básicas de nitrogênio podem ser calculadas usando 0,17 g/kg de peso corpóreo por dia e convertidas em proteínas em g/dia; 1 g de nitrogênio é igual a 6,25 g de proteínas. A excreção urinária de nirogênio pode ser medida usando a excreção urinária de ureia a partir de uma amostra de urina de 24 horas ([Fig. 53.3](#)). Essa medição pode ser a estimativa mais precisa das necessidades de nitrogênio, mas restringe-se a grupos de pacientes específicos e seria inapropriada para utilização em pacientes renais metabolicamente estressados.

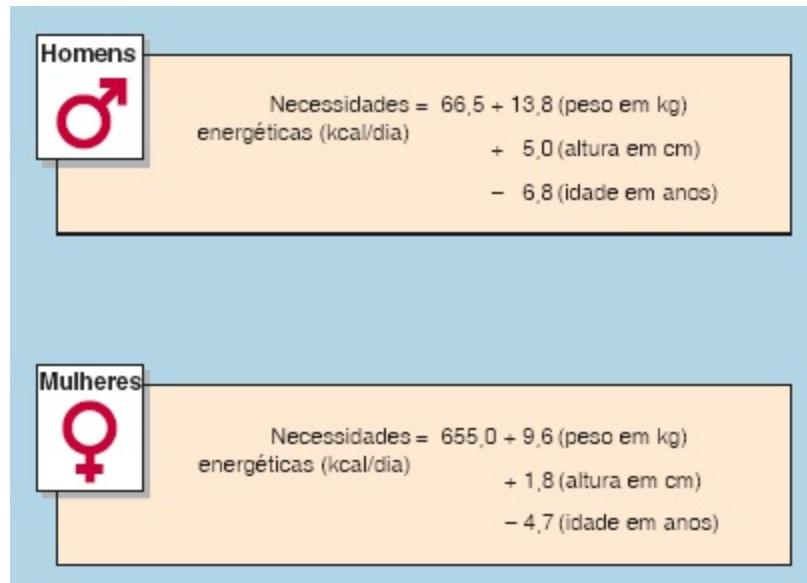


Fig 53.2 Cálculo da taxa metabólica basal (TMB).

Vitaminas e oligoelementos

As vitaminas e os oligoelementos são coletivamente descritos como “micronutrientes”. Essa denominação não é por causa da falta de importância desses nutrientes mas, sim, porque eles são necessários em pequenas quantidades. As ingestões dietéticas recomendadas foram definidas para muitos nutrientes e essas são usadas na preparação de dietas artificiais.

Como os pacientes devem receber o suporte nutricional?

Deve-se tomar cuidado para prevenir a super ou subalimentação. Os pacientes podem ser alimentados das seguintes formas:

- alimentação oral
- alimentação mediante sonda colocada no intestino
- alimentação parenteral.

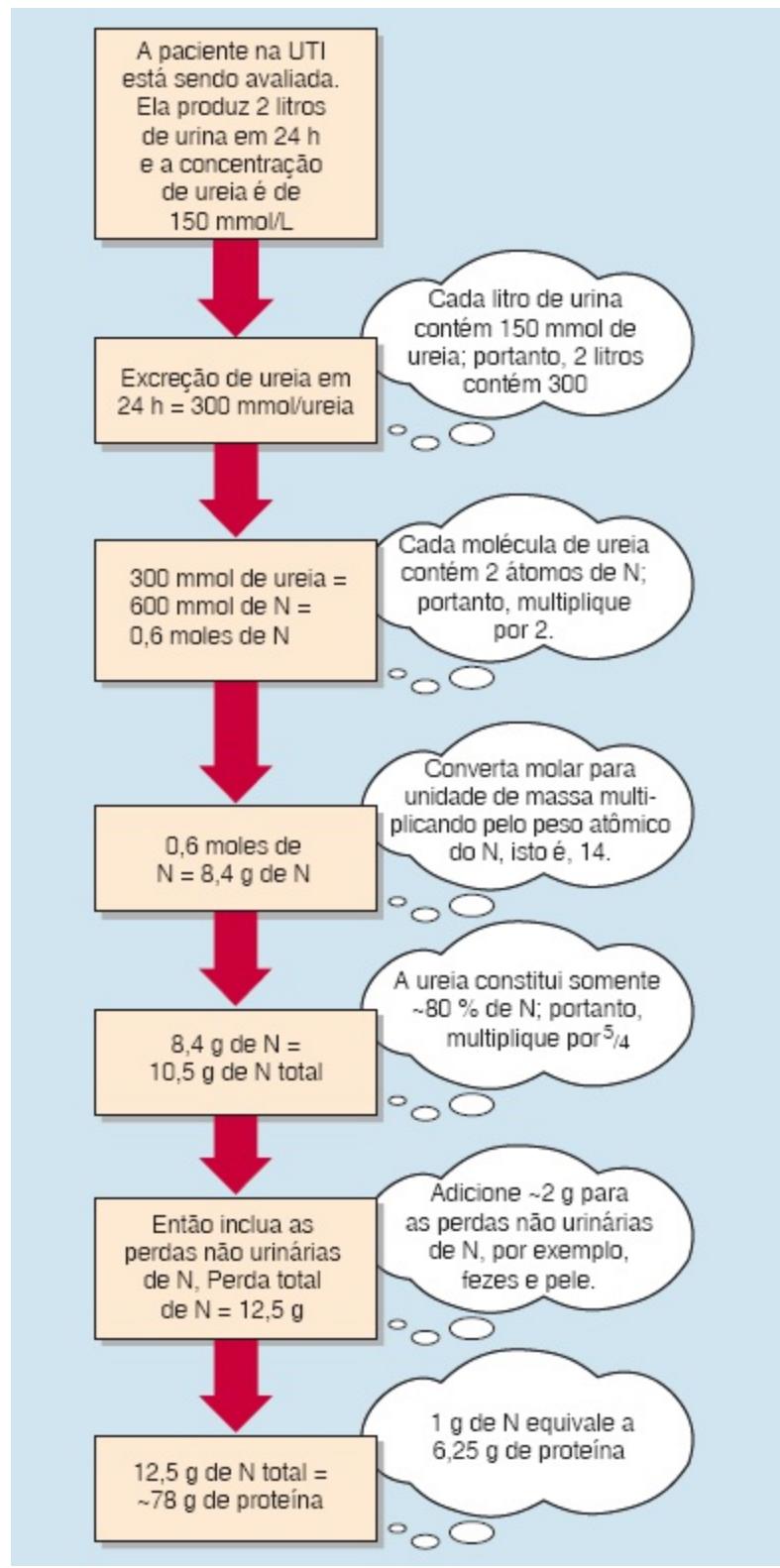


Fig 53.3 **Medições da concentração da ureia urinária ao longo de 24 horas podem ser usadas para avaliar o balanço de nitrogênio.**

A alimentação oral deve ser utilizada sempre que possível. A alimentação por sonda (Fig. 53.4) envolve o uso de pequenas sondas de pequeno calibre nasogástricas e nasoduodenais e sondas de gastrostomia. A dietas definidas de composição homogênea podem ser continuamente administradas. Dessa forma, a alimentação por sonda supera os problemas com patologias orais, dificuldades

de deglutição (p. ex., depois de um derrame) e anorexia. Mesmo pacientes que sofreram uma cirurgia gástrica podem ser alimentados por sonda no pós-operatório se uma jejunostomia alimentar for realizada durante a operação na região distal à lesão. Porém, a alimentação por sonda também apresenta problemas mecânicos em termos de bloqueio ou erosão esofágica. Os problemas gastrintestinais tais como vômitos e diarreia e problemas metabólicos podem ser minimizados pela introdução gradual dos alimentos que são raramente contraindicados na alimentação enteral. Os problemas associados à nutrição parenteral são ainda mais graves e são discutidos nas páginas 108-109. Deve-se observar, porém, que a grande maioria dos pacientes pode ser alimentada com êxito, seja oralmente ou através de sondas enterais.



Fig 53.4 **Paciente em alimentação por sonda na UTI.** Note que este paciente também está sendo ventilado por meio de traqueostomia e tem um cateter venoso central.

Monitorando os pacientes

Os monitoramentos clínico e bioquímico dos pacientes devem sempre ocorrer de forma conjunta na avaliação de qualquer forma de suporte nutricional. Em algumas circunstâncias, a contribuição do laboratório pode ser uma simples determinação da concentração de glicose sanguínea, enquanto em outros casos as determinações e os conselhos fornecidos pelo laboratório podem ditar o regime em um paciente que recebe nutrição parenteral.

Caso clínico 42

Uma paciente com anemia perniciosa está sendo tratada com vitamina B12 parenteral. Como ela está se sentindo cansada e “para baixo”, seu médico decide enviar uma amostra para o

laboratório de bioquímica clínica, pedindo a determinação da concentração sérica de B₁₂.

- Essa é a forma mais apropriada de monitorar o paciente? *Comentário na p. 168.*



Nota clínica

A forma mais efetiva de fornecer nutrientes a um paciente é por via intestinal. Quando se emprega sondas nasogástricas e sondas eletivamente inseridas no estômago ou no intestino delgado através de estomas, somente uma pequena minoria dos pacientes precisará de alimentação parenteral.

Suporte nutricional

- O suporte nutricional é necessário em um amplo espectro de condições.
- O suporte nutricional pode ser feita de diversas formas desde um simples aconselhamento alimentar até uma nutrição parenteral total.
- A primeira rota escolhida para um suporte nutricional é a oral seguida pelas rotas enteral e parenteral.
- Os monitoramentos clínico e laboratorial devem ser realizados cuidadosamente em todas as formas de suporte nutricional.
- Os pacientes que recebem nutrição parenteral precisam de um grande suporte laboratorial.

54 Nutrição parenteral

A provisão de nutrientes às células do corpo é um processo fisiológico altamente complexo, que envolve muitas funções endócrinas, exócrinas e metabólicas. A nutrição parenteral total (NPT) não passa pelo trato gastrintestinal e lança os nutrientes processados diretamente no sangue venoso. É mais fisiológico alimentar os pacientes entericamente e, a nutrição parenteral deve somente ser considerada quando todas as outras possibilidades se esgotarem. A instituição de uma NPT nunca deve ser feita em âmbito emergencial e sempre deve haver tempo para a realização de consultas e avaliações basais. Uma avaliação feita por uma equipe é a melhor prática (Fig. 54.1) e é a mais seguida na maioria dos hospitais.

Indicações para nutrição parenteral

A nutrição parenteral deve ser considerada em pacientes que não conseguem se alimentar ou absorver adequadamente o alimento a partir do trato gastrintestinal. As circunstâncias nas quais isso ocorre são:

- Doença inflamatória intestinal, por exemplo, a doença de Crohn.
- Síndrome do intestino curto, por exemplo, infarto da artéria mesentérica.

Via de administração

A nutrição parenteral pode ser feita através das seguintes vias:

- *Veias periféricas.* Essa via pode ser usada com êxito por um curto período de tempo, de 1 a 2 semanas.
- *Cateter venoso central.* Essa via é usada quando uma alimentação intravenosa a longo prazo é prevista. Os cateteres venosos centrais podem permanecer patentes por anos se os cuidados necessários forem tomados.

Embora a maioria dos indivíduos com NPT seja de pacientes internados, muitos indivíduos que precisam de NPT a longo prazo conseguem ser submetidos a uma administração domiciliar com êxito. Esses pacientes possuem cateteres centrais permanentes, através dos quais, preparados de nutrição parenteral previamente elaborados são administrados, geralmente no período noturno.

Componentes da NPT

A NPT deve, como seu nome sugere, fornecer uma nutrição artificial completa. Um volume apropriado de fluido contém fonte de calorias, aminoácidos, vitaminas e oligoelementos (Fig. 54.2). A fonte calórica é uma mistura de glicose e lipídios. Muitos pacientes submetidos à NPT recebem regimes comerciais normalizados de soluções preparadas. Esses regimes comerciais tornaram a NPT muito mais fácil mas, como em qualquer protocolo em medicina, há alguns pacientes que precisam de regimes específicos.

Complicações

A nutrição parenteral total é a forma mais extrema de suporte nutricional e, dificuldades consideráveis podem surgir durante sua administração. Com o intuito de evitar essas dificuldades, são necessários cuidados consistentes de enfermaria e monitoramento bioquímico adequado.

A sepsia no local de inserção do cateter é uma preocupação constante nesses pacientes. As infusões contendo nutrientes são, obviamente, excelentes meios de crescimento para bactérias e fungos e, o risco de infecção é ainda maior por causa da presença de um corpo estranho, o cateter. Uma atenção estrita à técnica asséptica tanto na introdução do cateter quanto na sua manutenção evitara muitos desses problemas.

A colocação inadequada de um cateter e a infusão de soluções de nutrientes fora dos vasos sanguíneos podem ser situações muito preocupantes. Os cateteres centrais devem ser colocados sob controle de raios X. A possibilidade de embolia, seja trombótica ou aérea, pode ser facilmente evitada, desde que seu potencial seja reconhecido.

A complicação metabólica mais comum é a hiperglicemia. Em resposta a um aumento de hormônios do estresse, especialmente se houver infecção, pode surgir uma situação de resistência à insulina e, consequentemente, um aumento na concentração sanguínea de glicose. Deve-se evitar o uso de insulina para corrigir esses efeitos metabólicos. O que deve ser feito para esse fim é ajustar a composição do regime intravenoso. Muitas outras alterações bioquímicas foram relatadas em associação com NPT, a saber:

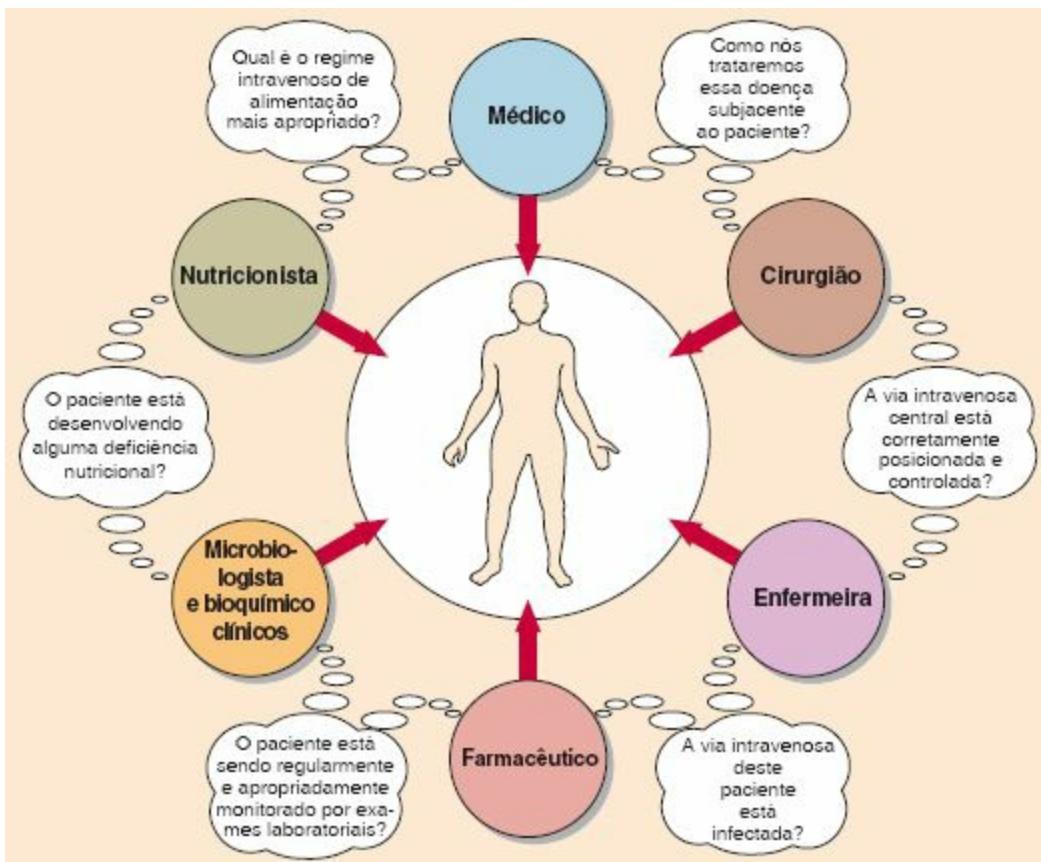


Fig 54.1 Estratégia de equipe para a NPT.



Fig 54.2 Preparações para NPT.

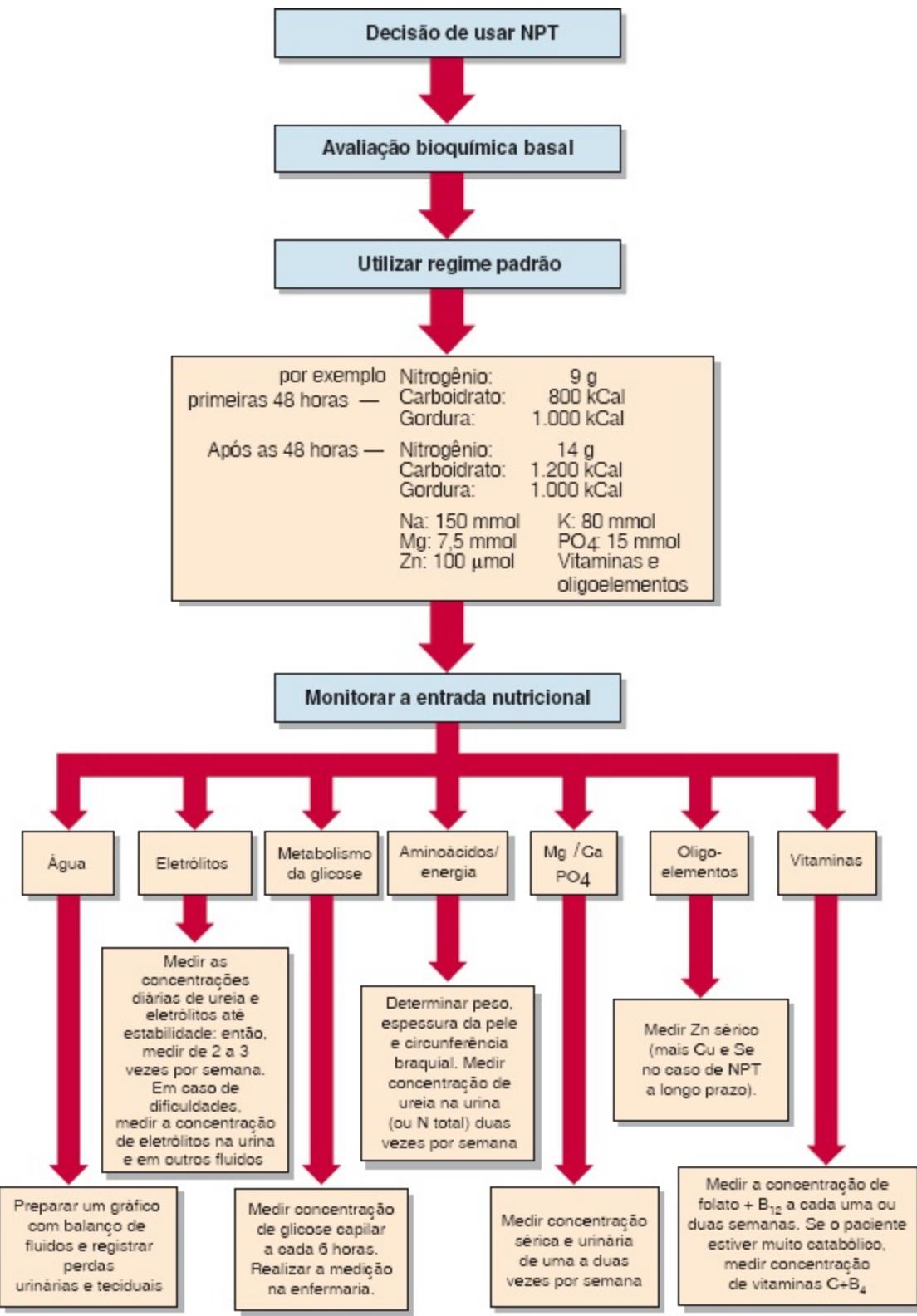


Fig 54.3 Nutrição intravenosa e seu monitoramento.

- hipocalemia
- hipomagnesemia
- hipofosfatemia
- desequilíbrio ácido-básico
- hiperlipidemia

Uma forma aguda de alteração metabólica é a síndrome da realimentação. Pacientes que ficaram desnutridos por um longo período de tempo, antes do início da NPT, são aqueles com maior risco, especialmente os pacientes com alcoolismo crônico. No estado de desnutrição, os processos metabólicos e celulares funcionam mais lentamente. Assim que os alimentos são fornecidos ao corpo, esses processos são ativados e ocorre um aumento na utilização de minerais e micronutrientes. Isso pode resultar em concentrações perigosamente baixas de alguns minerais, oligoelementos e vitaminas no plasma, especialmente fosfato inorgânico, magnésio e vitamina B₁. A síndrome da realimentação pode ser evitada através da prescrição de uma NTP, com metade ou até mesmo com um quarto das necessidades totais calculadas ao longo dos primeiros dias. As quantidades de nutrientes da NTP podem ser gradativamente aumentadas até que um estado metabolicamente estável seja atingido.

Essas complicações podem ser minimizadas através de uma avaliação apropriada do paciente e monitoramentos bioquímico e clínico adequados.

Monitorando os pacientes em NPT

Além da avaliação basal dos pacientes que recebem NPT, deve haver também um protocolo estrito de monitoramentos clínico e bioquímico desses pacientes (Fig. 54.3). Isso é especialmente importante se a NPT ocorrer de médio a longo prazo. Os exames descritos nas páginas 104-105 são particularmente relevantes aqui.

Deve-se prestar atenção especial aos micronutrientes na NPT a longo prazo, já que qualquer desequilíbrio aqui pode resultar em um estado de deficiência de um único nutriente. Tais situações são raras, exceto nos pacientes que são estritamente dependentes de dietas artificiais para obtenção dos nutrientes.

Como alterações bioquímicas podem preceder o desenvolvimento de uma manifestação clínica de uma deficiência nutricional, deve-se instituir um monitoramento laboratorial cuidadoso.

Porém, as medições das concentrações de oligoelementos e vitaminas são afetadas frequentemente pela resposta de fase aguda e a interpretação dos resultados dessas medições deve ser feita com cautela.

Caso clínico 43

Um homem de 54 anos de idade foi admitido no hospital com uma trombose na artéria mesentérica superior. Ele tem isquemia e necrose intestinais importantes. Como consequência, ele possui somente 15 cm de intestino delgado viável.

- Qual forma de alimentação deve ser apropriado para este homem?

- Que tipo de avaliação deve ser feita antes do início do tratamento? *Comentário na p. 168.*



Nota clínica

Os pacientes recebem frequentemente emulsões lipídicas como parte do regime intravenoso. A lipemia visível em uma amostra sanguínea, geralmente, sugere que o paciente não consegue eliminar os lipídios do plasma.

Nutrição parenteral

- A NPT nunca deve ser um procedimento emergencial e sempre deve ser cuidadosamente planejada.
- Uma equipe multidisciplinar é mais efetiva em um esquema de NPT.
- Os principais problemas são resultantes de sepsia e complicações mecânicas e metabólicas.
- O uso de preparações comerciais vem fazendo com que a incidência de estados deficientes sejam muito menos comuns.
- Os pacientes que recebem NPT precisam de monitoramentos clínico e bioquímico cuidadosos.

55 A resposta metabólica a lesões

O corpo reage a todas as formas de estímulos nocivos com uma resposta inflamatória. Essa resposta é uma série complexa de eventos, que varia de hiperemia leve devido a um corte superficial até respostas hemodinâmicas e metabólicas importantes, devido a um trauma grave.

Os problemas enfrentados pelo indivíduo traumatizado estão listados na [Tabela 55.1](#). A resposta metabólica ao trauma ([Fig. 55.1](#)) pode ser considerada uma resposta fisiológica protetora, com o objetivo de manter o indivíduo vivo até que os processos de cicatrização reparem a lesão causada pelo trauma. Essa resposta é mediada por uma série complexa de processos neuroendócrinos e celulares, todos eles contribuindo para o objetivo geral: sobrevivência. A resposta metabólica ao trauma torna-se clinicamente importante somente quando o trauma for grave.

As fases da resposta metabólica ao trauma

A resposta metabólica ao trauma tem duas fases: a fase de declínio e a fase de recuperação ([Fig. 55.2](#)). A fase de declínio é geralmente curta e pode corresponder ao choque clínico resultante da reduzida perfusão tecidual. As alterações fisiológicas que ocorrem aqui servem para restaurar o volume vascular adequado e manter a perfusão tecidual essencial. A gravidade da fase de declínio determina o resultado clínico. Se a fase de declínio for leve ou moderada, os pacientes terão uma transição simples para a fase de recuperação. Porém, se a fase de declínio for grave, os pacientes podem desenvolver a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). As características dessa síndrome estão na [Tabela 55.2](#). A SRIS é um estado patofisiológico complexo, que envolve uma vasta gama de mediadores inflamatórios e reguladores hormonais, mas os mecanismos subjacentes ainda têm que ser esclarecidos. Até o momento, não há nenhuma estratégia terapêutica que seja útil para debelar essa condição e, isso pode ser resultado da falta de uma melhor compreensão do funcionamento da SRIS. Porém, muitos pacientes acabam se recuperando com suporte vital intensivo, incluindo ventilação e diálise.

Vários parâmetros bioquímicos estão alterados nessa síndrome porque os mecanismos homeostáticos normais são suplantadas pela resposta ao estresse. Baixas concentrações de albumina, zinco, ferro e selênio são características dessa síndrome, assim como perturbações na regulação hormonal como, por exemplo,

baixa concentração de T₄, TSH e T₃. Além disso, quase todos esses pacientes desenvolverão síndrome da excreção inapropriada de hormônio antidiurético (p. 16).

A fase de recuperação pode durar dias ou até mesmo semanas, dependendo da extensão do trauma. Nessa fase, o metabolismo fica alterado para garantir que a energia esteja disponível para os tecidos às custas dos estoques musculares e adiposos ([Tabela 55.3](#)).

Resposta proteica da fase aguda

A resposta proteica da fase aguda leva ao aumento da síntese *de novo* (principalmente pelo fígado) de várias proteínas plasmáticas, juntamente com a diminuição da concentração plasmática de algumas outras proteínas. Essa resposta é estimulada pela liberação de citocinas, tais como interleucinas 1 e 6 e o fator de necrose tumoral, e as altas concentrações dos hormônios cortisol e glucagon. As proteínas de fase aguda mais importantes estão listadas na [Tabela 55.4](#).

A resposta proteica da fase aguda é uma resposta adaptativa à doença. Seu papel não é completamente compreendido, mas certos aspectos podem ser vistos como benéficos ao indivíduo. Os aumentos nas concentrações de proteína C reativa (CRP) e de complemento servem para conter e eliminar infecções; o aumento da concentração de fatores de coagulação serve para ajudar e prevenir o excesso de perdas sanguíneas; o aumento na concentração de inibidores de proteases serve para prevenir a difusão da necrose tecidual quando enzimas lisossomais são liberadas por células lesionadas no local do trauma. As funções precisas de outras proteínas nessa resposta, tais como a ceruloplasmina e a amiloide A sérica, ainda têm que ser estabelecidas.

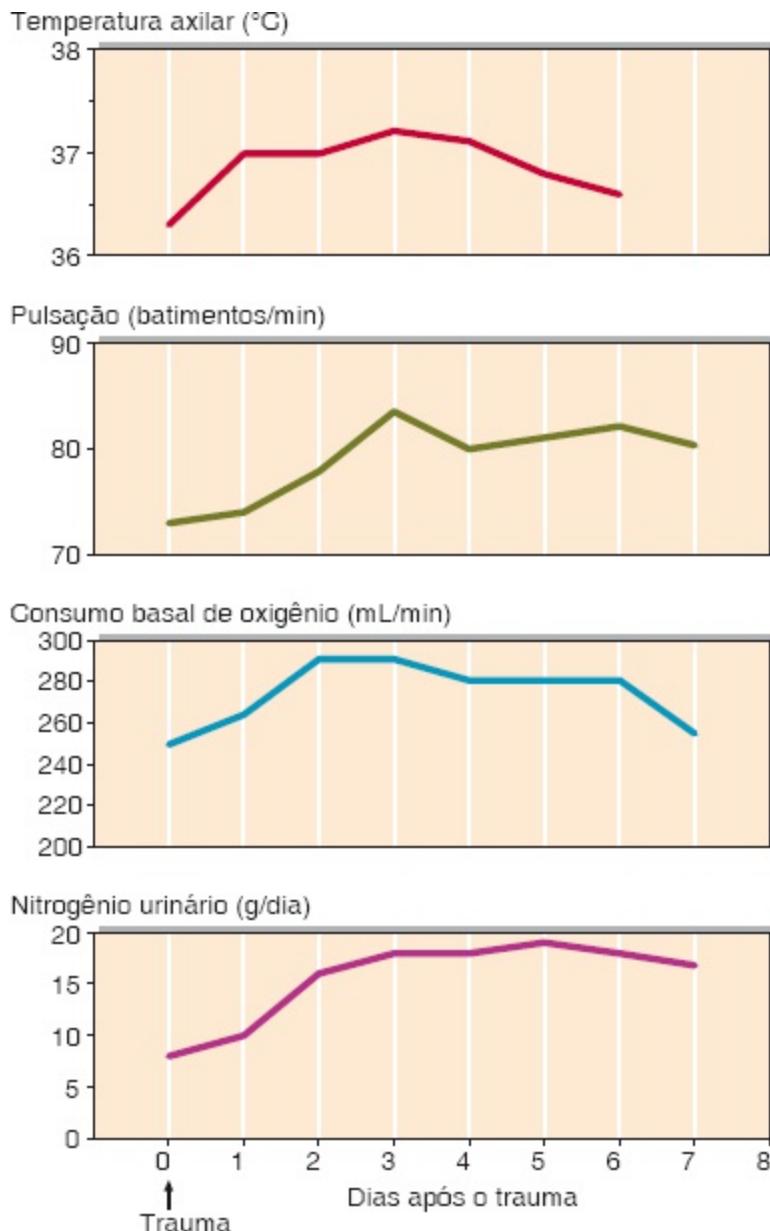


Fig 55.1 As alterações na temperatura corporal, pulsação, consumo de oxigênio e excreção urinária de nitrogênio que acompanham o trauma.

Tabela 55.1 Principais problemas enfrentados pelos indivíduos traumatizados

Sangramento e colapso circulatório

Dor

Lesão tecidual importante

Privação de alimento e água

Imobilização

Tabela 55.2 Critérios para o diagnóstico de SRIS

Temperatura >38°C ou <36°C

Frequência cardíaca > 90/min

Frequência respiratória > 20/min

$\text{PCO}_2 < 32 \text{ mmHg} (< 4,3 \text{ kPa})$ ou ventilado

Contagem de leucócitos > 12.000 ou $< 4.000/\text{mm}^3$

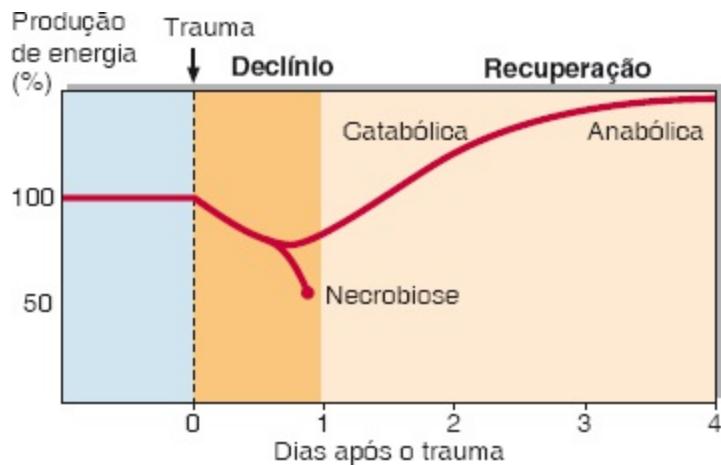


Fig 55.2 As fases da resposta metabólica ao trauma.

Tabela 55.3 Alterações bioquímicas na resposta metabólica ao trauma

Alteração metabólica	Consequência
Aumento da glicogenólise	Aumento da concentração de glicose sanguínea circulante a ser usada como substrato energético
Aumento da gliconeogênese	Aumento da concentração de glicose sanguínea circulante a ser usada como substrato energético
Aumento da lipólise	Aumento da concentração de ácidos graxos livres que são usados no fornecimento de energia e aumento de glicerol que pode ser convertido em glicose
Aumento da proteólise	Aumento da concentração de aminoácidos que podem ser catabolizados para o fornecimento de energia ou usados para a síntese tecidual e cicatrização

Tabela 55.4 Resposta proteica na fase aguda

Tipos de proteínas	Aumento da concentração	Diminuição da concentração
Inibidores de proteases	α_1 -Antitripsina α_2 -Macroglobulina	
Proteínas da coagulação	Fibrinogênio Protrombina Fator VIII Plasminogênio	
Proteínas do complemento	C1s C2, B C3, C4, C5 C56 C1 INH	Properdina
Miscelânea	Haptoglobulina Ceruloplasmina Proteína C	Albumin HDL

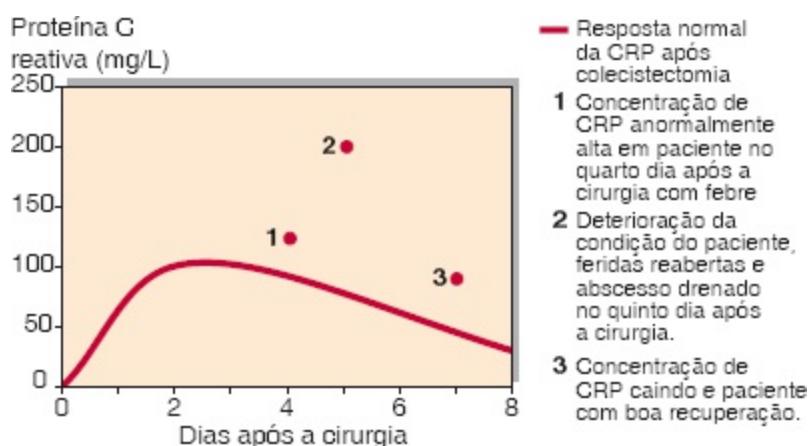


Fig 55.3 Concentrações de CRP em um paciente que desenvolveu um abscesso oculto após uma cirurgia abdominal.

Aplicações clínicas

Na prática, o uso principal da resposta de fase aguda é monitorar o curso do processo inflamatório no paciente. Isso é feito de duas formas:

- *Medição da concentração sérica de CRP.* As concentrações de CRP mudam muito rapidamente e podem ser usadas para monitorar alterações diariamente (Fig. 55.3).
- *Monitoramento da taxa de sedimentação eritrocitária (TSE).* Essa taxa reflete as concentrações de fibrinogênio e imunoglobulinas. A TSE muda vagarosamente e é usada para monitorar o processo inflamatório por semanas, em vez de dias.

Em neonatos e pacientes imunossuprimidos, infecções bacterianas podem ser difíceis de serem diagnosticadas em seus estágios iniciais. Isso inclui pacientes com AIDS. A falha no diagnóstico pode ter consequências fatais. Na prática, uma concentração sérica de CRP > 100 mg/L (normal < 3 mg/L) indica frequentemente a presença de infecção.

Inanição e resposta metabólica ao trauma

As respostas metabólicas ao trauma e à inanição são bem diferentes. Depois da ocorrência de um trauma ao organismo, as defesas são mobilizadas, a atividade metabólica aumenta e os recursos são direcionados ao local de ação. Na inanição, o corpo fica em um estado de escassez, os recursos são racionados e a atividade metabólica limita-se ao mínimo para a sobrevivência. Com frequência a

hipoalbuminemia é erroneamente considerada com um índice de estado nutricional. Na inanição não associada à inflamação, a concentração de albumina sérica é igual ou maior do que as concentrações do intervalo de referência. Na prática clínica, uma baixa concentração sérica de albumina é quase invariavelmente causada por resposta inflamatória, o que, por sua vez, causa um aumento da redistribuição da albumina do fluido intravascular para o fluido intersticial.

Caso clínico 44

Um homem de 28 anos de idade foi admitido na unidade de terapia intensiva após um grave acidente de trânsito no qual sofreu lesões múltiplas. Após ressuscitação inicial e cirurgia para debelar as lesões, ele foi considerado estável, mas em coma.

- Qual é o papel dos exames bioquímicos no tratamento desse paciente? *Comentário nap. 168.*



Nota clínica

A terapia com antibióticos para uma infecção, algumas vezes indicada devido ao aumento da concentração de CRP, deve ser iniciada somente após investigação bacteriológica.

Resposta metabólica ao trauma

- A resposta metabólica ao trauma é uma resposta fisiológica protetora.
- A fase de declínio pode progredir para uma recuperação ou para uma SRIS.
- A fase de recuperação envolve alterações no metabolismo para garantir que a energia fique disponível para os tecidos dependentes.
- A fase de recuperação persiste até que a resposta inflamatória permita a ocorrência da cicatrização tecidual e/ou a erradicação da infecção.
- As determinações das concentrações de proteína C reativa (CRP) e albumina são úteis no monitoramento das alterações diárias na resposta inflamatória.

56 Transtornos gastrointestinais

Fisiologia da digestão e da absorção

O cozimento dos alimentos mata as bactérias e outros patógenos, neutraliza algumas toxinas – por exemplo, em algumas sementes comestíveis – e decompõe o alimento. A mastigação também decompõe o alimento, aumentando ainda mais a superfície de contato e, portanto, facilitando a digestão enzimática. Os nutrientes principais (carboidratos, proteínas e gorduras) são decompostos enzimaticamente em compostos de baixo peso molecular. As enzimas digestivas são secretadas pelo estômago, pâncreas e intestino delgado.

O transporte dos produtos da digestão para as células epiteliais do intestino e, delas, para o sangue portal, é chamado de absorção. A absorção de alguns nutrientes é passiva enquanto a absorção de outros nutrientes requer transporte ativo.

Má absorção

A falha da digestão é chamada de má digestão. O termo “má absorção” descreve algum problema nos mecanismos de absorção, mas, na prática, o termo “má absorção” é usado para descrever os dois tipos de distúrbios, isto é, tanto a má digestão quanto a má absorção. A má absorção é uma condição que pode ocorrer em qualquer estágio da vida devido a muitas causas diferentes ([Fig 56.1](#)).

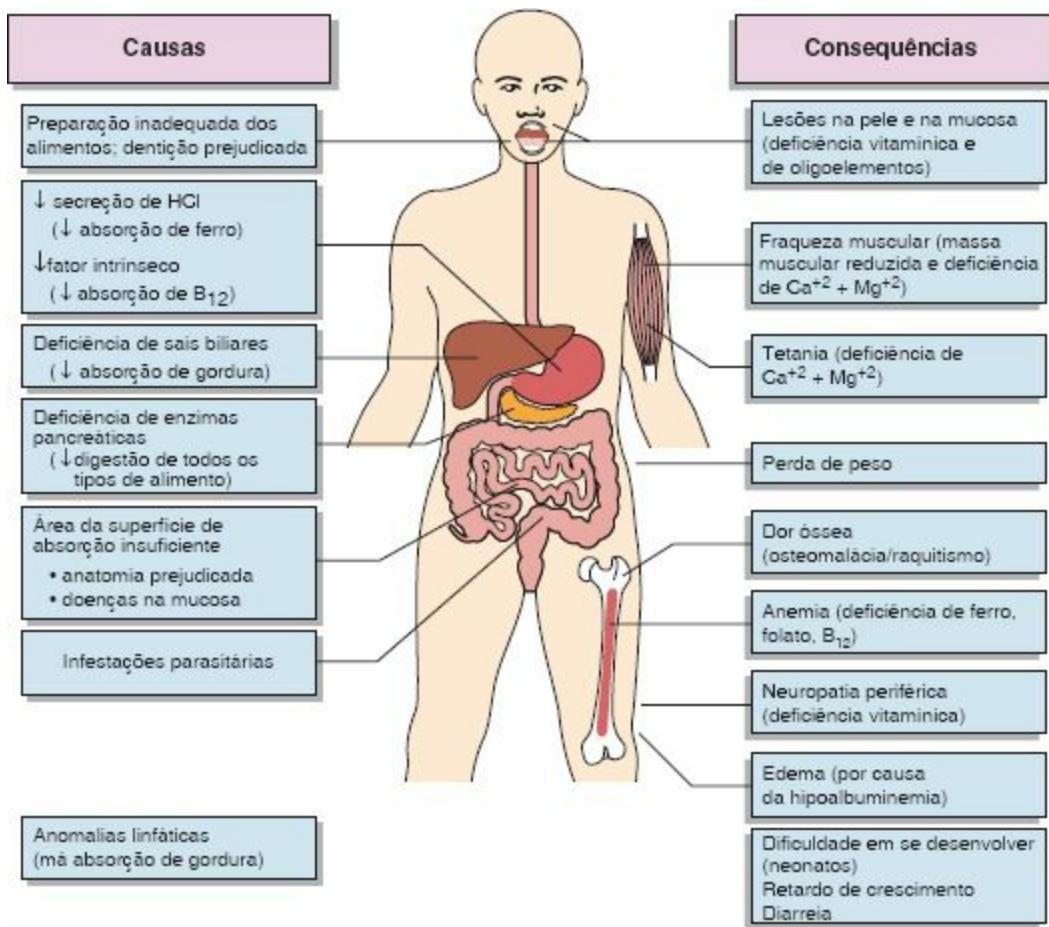


Fig 56.1 **Causas e consequências da má absorção.**

Os efeitos clínicos da má absorção são resultantes de falhas na absorção dos nutrientes. As principais consequências da má absorção generalizada surgem da ingestão inadequada de energia, que resulta em perda de peso em adultos e problemas de crescimento em crianças.

Em uma suspeita de má absorção, o histórico alimentar detalhado é essencial para a determinação dos padrões e hábitos alimentares. Se for confirmado que a dieta está adequada, a presença de má absorção será frequentemente indicada por diarréias e alterações na aparência e consistência das fezes.

A [Figura 56.2](#) ilustra como a estrutura da mucosa normal serve para maximizar a capacidade de absorção. Enquanto as enzimas localizadas na superfície da mucosa exercem seus importantes papéis na digestão, a principal fonte de enzimas digestivas é o pâncreas exócrino. Assim como muitos outros órgãos no corpo, há mais de 50% de capacidade de reserva tanto no intestino delgado quanto no pâncreas exócrino. Portanto, os distúrbios que ocorrem nesses órgãos estão geralmente bem avançados, antes que uma situação de má absorção possa ser detectada pelos exames funcionais, ou se manifestar clinicamente. Por essa razão, os exames funcionais para detectar má absorção estão sendo cada vez menos utilizados.

A endoscopia e a biópsia são exames padrões e as ferramentas mais

importantes disponíveis para a investigação de distúrbios gastrintestinais. Através desses exames é possível realizar investigações tanto macroscópicas quanto microscópicas do intestino. As investigações radiológicas são importantes para detectar alterações anatômicas do intestino e motilidade.

No caso de má absorção de gorduras, as fezes conterão gorduras que podem ser detectadas por um exame microscópico. A análise quantitativa de gorduras nas fezes é raramente utilizada nos dias de hoje. Quando pequenas moléculas, tais como monossacarídeos ou dissacarídeos, não são absorvidas, ocorre um efeito osmótico no intestino grosso que faz com as fezes fiquem liquefeitas.

O abuso de laxativos é um importante diagnóstico que pode ser esquecido. Em casos de suspeita de abuso de laxativos, exames para detecção de laxativos podem ser realizados.

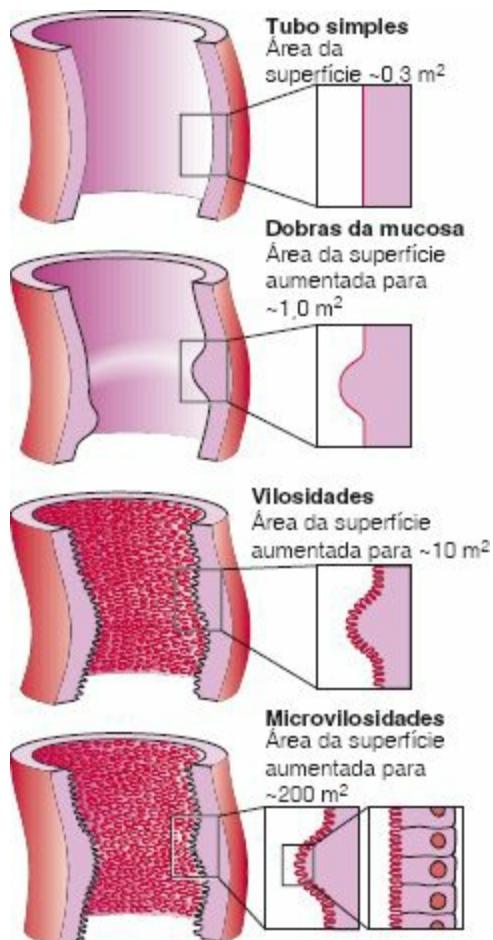


Fig 56.2 Efeitos da estrutura da mucosa na área da superfície de absorção do intestino delgado.

Distúrbios gastrintestinais

Gastroesofágicos

A mucosa gástrica secreta pepsinogênio, que é convertido na enzima ativa pepsina pelo ácido clorídrico. Também secreta fator intrínseco que é essencial

para a absorção de vitamina B₁₂ no íleo terminal. Enquanto a secreção do ácido gástrico pode ser examinada qualitativamente, sua quantificação tem sido efetivamente abandonada na prática.

A dispepsia é um sintoma comum. Refluxo esofágico, úlcera péptica, gastrite ou câncer gástrico são diagnosticados por endoscopia e biópsia. A úlcera péptica ocorre geralmente devido a uma infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*. A secreção excessiva de ácido em decorrência de tumores que secretam gastrina é muito rara.

Pâncreas

O pâncreas é a principal fonte de enzimas digestivas. A deficiência dessas enzimas causa profunda má digestão e, portanto, má absorção. As medições quantitativas das enzimas pancreáticas nas secreções intestinais não são mais realizadas na prática clínica de rotina. Quando há suspeita de deficiência enzimática, uma tentativa terapêutica de reposição oral de enzimas, junto com o alimento, geralmente confirmará o diagnóstico. Elastase fecal ou quimiotripsina são geralmente determinadas para confirmar a presença de função pancreática residual.

Os pacientes adultos geralmente têm um histórico clínico de pancreatite recorrente aguda ou crônica grave, que é preditiva para a ocorrência de uma insuficiência pancreática. Em crianças, a fibrose cística é a principal causa de insuficiência pancreática crônica. A suspeita clínica de fibrose cística ocorre ainda na primeira infância, quando as crianças evacuam fezes brilhantes, com odor bastante forte. As crianças ainda apresentam infecções torácicas recorrentes e comprometimento pôndero-estatural. A fibrose cística é diagnosticada através da confirmação do aumento da concentração de cloro no suor. A confirmação genética é geralmente feita, mas a condição pode ser causada por um amplo espectro de mutações no gene *CFTR*.

Intestino delgado

A absorção dos nutrientes, que ocorre nas microvilosidades da superfície dos enterócitos, na mucosa intestinal, é a principal função do intestino delgado ([Fig 56.2](#)).

Doenças na mucosa são diagnosticadas por biópsia. A doença celíaca é a causa mais comum de atrofia vilosa. A presença de auto-anticorpos ([Tabela 56.1](#)) pode indicar um diagnóstico provável de doença celíaca, mas a confirmação é feita por biópsia.

Doença inflamatória intestinal

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs) incluem a doença de Crohn e a colite ulcerosa. A primeira pode afetar qualquer parte do trato gastrintestinal, desde a boca até o ânus, e caracteriza-se por uma inflamação que afeta todas as camadas do intestino. A colite ulcerosa, por sua vez, fica confinada à mucosa superficial do intestino grosso. A apresentação clínica de ambas as doenças – tipicamente um aumento na frequência de fezes com sangue e/ou muco – indicará, geralmente, a presença de distúrbios inflamatórios intestinais. Essas doenças são geralmente diagnosticadas pela combinação de endoscopia, biópsia e radiologia. A etiologia desses distúrbios é desconhecida e frequentemente é muito difícil a realização de um diagnóstico histológico definitivo. Em todos os distúrbios inflamatórios intestinais, há um aumento na concentração de calprotectina fecal quando as doenças estão ativas.

As DIIs não deve m ser confundidas com SII – síndrome do intestino irritável.

Tabela 56.1 Exames laboratoriais usados na investigação de distúrbios gastrintestinais

Distúrbio	Exames
Úlcera péptica	Titulação de anticorpos séricos anti- <i>H. pylori</i> Teste respiratório da ureia A biópsia endoscópica com subsequente determinação da atividade da urease, cultura e histologia é o exame mais confiável
Anemia perniciosa	Titulação de anticorpos séricos antifator intrínseco Titulação de anticorpo sérico anticélula parietal O clássico teste de Schilling não é mais amplamente utilizado
Doença celíaca	Titulação de anticorpo sérico antiendomísio IgA Titulação de anticorpo antitransglutaminase. Deve-se investigar simultaneamente deficiência de IgA nos pacientes já que isso pode causar resultados falso-negativos Biópsia duodenal é o exame definitivo, mas ela é invasiva.
Supercrescimento bacteriano no intestino delgado	Teste de hidrogênio no ar expirado – esse teste é também usado em combinação com doses orais de lactose ou frutose para diagnosticar má absorção desses açúcares
Doença inflamatória intestinal	Concentração de calprotectina fecal. Os pacientes também terão alta concentração sérica de CRP e contagem de leucócitos alta Os pacientes com uma alta concentração de calprotectina fecal precisarão sofrer uma endoscopia e biópsia para um diagnóstico específico
Insuficiência pancreática exócrina	Concentração de elastase pancreática humana 1 (E1) fecal. A determinação da concentração da quimiotripsina fecal é menos confiável já que essa enzima sofre degradação no intestino

Câncer

O intestino delgado contém uma grande quantidade de tecido linfático. Os

tumores linfoides associados à mucosa podem causar má absorção. A apresentação desses tumores é variável e seu diagnóstico é feito por biópsia.

O câncer de cólon é a principal causa de mortalidade e morbidade. Nos seus estágios iniciais, o câncer de cólon é assintomático e, por esse motivo, vários países adotaram programas nacionais para detecção precoce de câncer de cólon nos indivíduos com mais de 50 anos de idade. A presença de sangue oculto nas fezes é altamente sensível – porém com baixa especificidade – na detecção de câncer de cólon e é uma ferramenta útil no rastreamento populacional para seleção de pacientes que serão submetidos à colonoscopia e biópsia.

Distúrbios gastrintestinais

- Em uma suspeita de má absorção, um histórico alimentar detalhado é essencial para determinar os padrões e hábitos alimentares.
- A endoscopia e a biópsia são as ferramentas mais importantes e frequentemente permitem a realização de um diagnóstico específico.
- Os exames laboratoriais utilizados na investigação de distúrbios gastrointestinais podem ser agrupados em dois: exames de má absorção e exames de função pancreática.



Nota clínica

Muitos pacientes com má absorção reconhecem que certas coisas em suas dietas – geralmente alimentos gordurosos – causam diarreia. Eles evitam esses tipos de alimentos e reduzem suas ingestões de gorduras. Como resultado, a excreção de gordura fecal pode ser normal por causa dessa redução de ingestão de gorduras na dieta.

Caso clínico 45

Uma mulher de 69 anos de idade, que teve uma recuperação excelente após a excisão local de um tumor de mama, há 8 anos, apresentou perda de peso, dores ósseas e fraqueza. Seus sintomas se desenvolveram ao longo de alguns meses. Sua família estava preocupada por que ela não estava se cuidando nem comendo adequadamente. Não havia evidência clínica de recorrência do câncer de mama. Testes de função hepática revelaram somente uma concentração elevada de fosfatase alcalina (430 U/L).

- Quais outros exames bioquímicos poderiam auxiliar no diagnóstico? Comentário na pp. 168–169.

57 Ferro

O ferro é um alimento essencial, sendo o íon central no grupo heme, componente não proteico da hemoglobina, da mioglobina e dos citocromos (Fig. 57.1). A deficiência de ferro causa falha na síntese do heme e, como a hemoglobina é necessária para a distribuição de oxigênio aos tecidos, essa falha provoca anemia e hipóxia tecidual. Porém, o ferro livre é altamente tóxico para as células e deve estar sempre ligado a proteínas.

Fisiologia do ferro

As concentrações de ferro são controladas através da regulação de sua ingestão, já que não há mecanismo que controle a excreção desse elemento. A ingestão alimentar de ferro é de cerca de 0,35 mmol (20 mg) por dia e há 50 a 70 mmol (3 a 4 g) de ferro no corpo, distribuído como mostrado na Figura 57.2. O ferro nos depósitos teciduais fica ligado às proteínas de armazenamento de ferro ferritina (solúvel) e hemossiderina (insolúvel). O 1% de ferro corporal no plasma está associado à glicoproteína de ligação ao ferro, a transferrina, ao qual cada molécula se liga a dois íons Fe^{+2} .

As concentrações de ferro no soro mudam com a idade e o sexo. As concentrações normais de um adulto normal variam de 10 a 40 $\mu\text{mol/L}$. Há um ritmo circadiano marcado nas concentrações séricas de ferro que podem variar em até 50% ao longo de 24 horas. Embora aceite-se que a concentração de ferro alcança um pico no período da manhã e diminui no período da tarde, a previsibilidade dessa variação é discutível.

Exames laboratoriais dos distúrbios metabólicos do ferro

- A determinação da concentração sérica de ferro tem um valor limitado; ela é mais valiosa no diagnóstico de sobrecarga de ferro e envenenamento agudo por ferro.
- A concentração de transferrina pode ser medida diretamente ou indiretamente como a capacidade total de ligação de ferro (CTLF). Normalmente a transferrina é cerca de 30% saturada de ferro. Quando essa saturação cai para 15%, provavelmente há uma deficiência de ferro e seus efeitos clínicos podem logo aparecer. Uma porcentagem maior de saturação indica sobrecarga de ferro. A

transferrina e, portanto, também de ferro total no soro, é diminuída como parte da resposta da fase aguda. A desnutrição proteico-energética diminui a síntese de transferrina e, consequentemente, sua concentração sérica.

- A concentração sérica de ferritina é a melhor indicadora dos depósitos de ferro corporal. A concentração é normalmente maior do que 12 µg/L. A resposta da fase aguda pode resultar em aumento na concentração sérica de ferritina, fazendo com que o diagnóstico de deficiência marginal de ferro seja difícil ou impossível nessas circunstâncias.

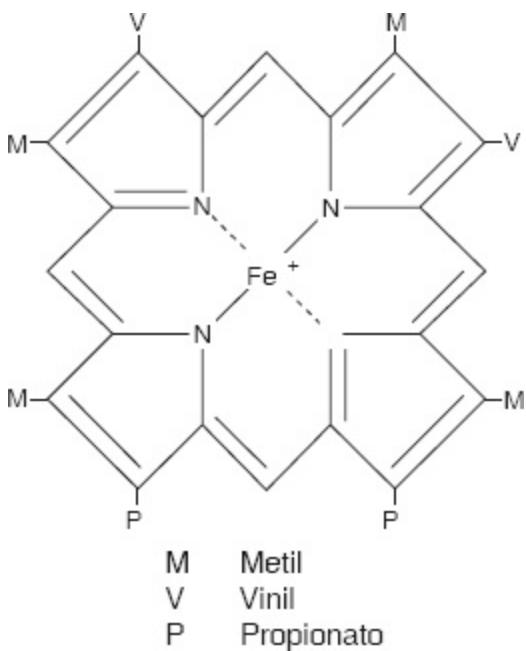


Fig 57.1 Estrutura do heme.

- A concentração de complexo zinco-protoporfirina (ZPP) fica acentuadamente aumentada na deficiência de ferro e, por vezes, ela pode ser usada como um exame de rastreamento em crianças; essa concentração é expressa em µmol de ZPP/ mol de heme e é geralmente menor que 60. As concentrações de ZPP também aumentam após uma exposição crônica ao chumbo, embora, em crianças, o aumento na concentração de ZPP seja um fenômeno tardio e, portanto, menos confiável do que a medição das concentrações de chumbo. Para um exame completo do estado do ferro corporal, fazem-se necessárias a medição das concentrações de hemoglobina, a visualização da aparência dos eritrócitos (deficiência) e a biópsia hepática (excesso).

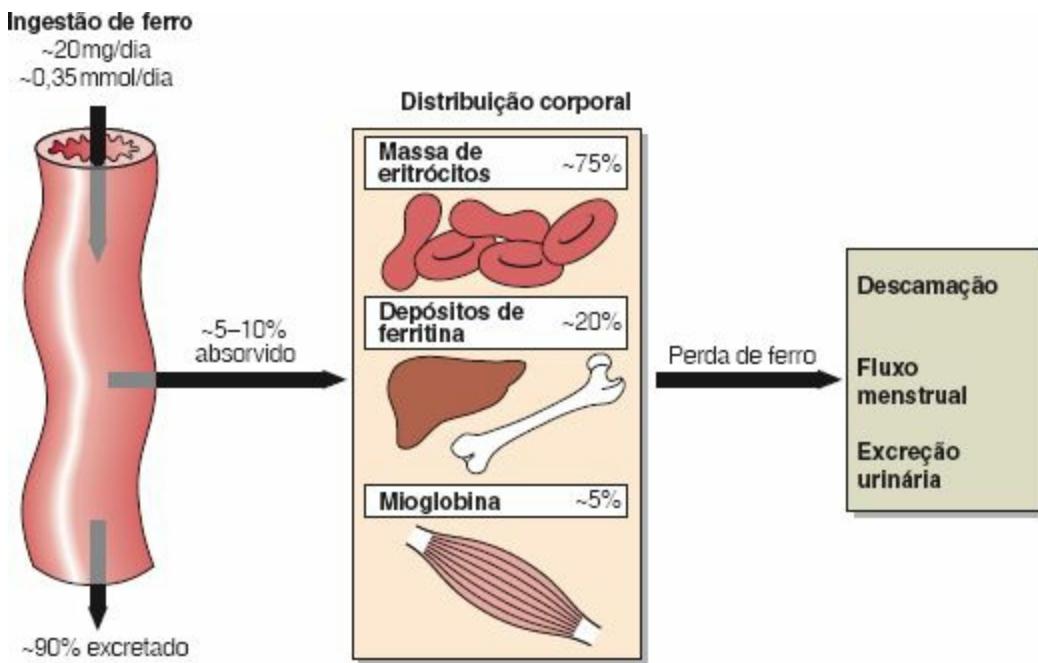


Fig 57.2 Equilíbrio do ferro.

Deficiência de ferro

A anemia ferropriva é a deficiência nutricional mais comum entre todas as deficiências nutricionais causadas pela falta de um nutriente específico e diminui seriamente a qualidade de vida. As principais causas são perda crônica de sangue e ingestão alimentar pobre em ferro biodisponível. A diminuição da captação de ferro pode ocorrer devido à presença de vários constituintes na dieta, como o ácido fítico, ou devido às condições de má absorção como a doença celíaca. Na anemia ferropriva, é importante diagnosticar a condição subjacente, especialmente câncer, presença de parasitas intestinais ou qualquer outra patologia intestinal que pode causar perda crônica de sangue. As mulheres, mesmo as bem nutridas, podem desenvolver deficiência de ferro durante a gestação, devido ao aumento da necessidade de ferro por parte do feto em desenvolvimento.

A anemia ferropriva se desenvolve em três estágios:

1. Depleção dos depósitos de ferro: confirmada pela determinação da concentração de ferritina sérica menor do que 12 µg/L.
2. Eritropoiese deficiente, com concentração normal de hemoglobina e alta concentração de ZPP. A concentração de ferro diminui, a síntese de transferrina aumenta e a porcentagem de saturação diminui.
3. Anemia ferropriva propriamente dita, na qual as concentrações de ferro e hemoglobina são baixas e ocorre o desenvolvimento de anemias microcítica

e hipocrômica (Fig. 57.3). Na medula óssea se observa uma escassa coloração do ferro.

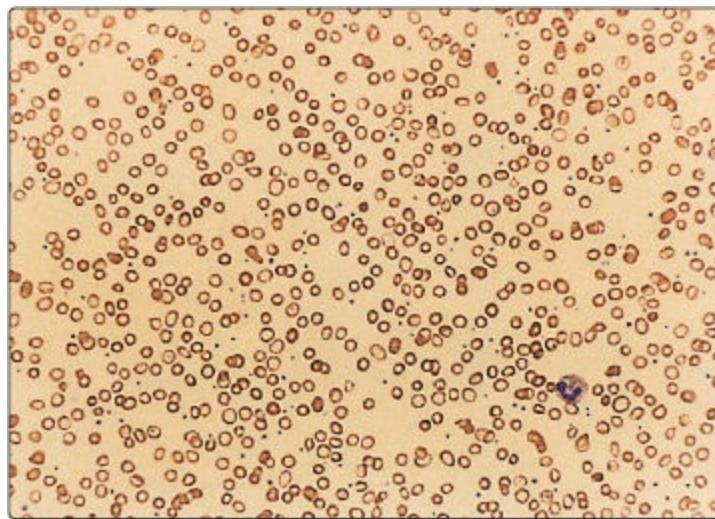


Fig 57.3 Microfotografia de esfregaço sanguíneo com deficiência de ferro.

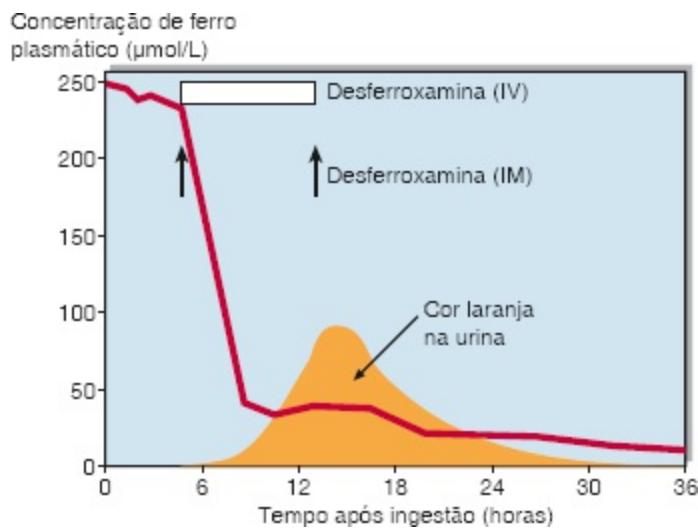


Fig 57.4 O efeito da desferroxamina na excreção de ferro no caso de uma superdosagem.

Tratamento

Para o tratamento da deficiência de ferro são usados sais de ferro, quelatos de ferro e glicina e injeção intramuscular de gluconato férrico de sódio. O tempo para que os depósitos corporais voltem à normalidade pode chegar a 6 meses. No tratamento oral, a aderência do paciente ao tratamento pode ser problemática devido a efeitos colaterais, como náusea, diarreia e outras queixas intestinais. A utilização de sais de ferro na alimentação podem minimizar esses efeitos.

Sobrecarga de ferro

A sobrecarga de ferro pode ser causada por transfusões de sangue feitas de forma crônica, nutrição parenteral total inadequada e quando ocorre hematopoiese deficiente, como na insuficiência renal. Outras causas importantes da sobrecarga de ferro são hemocromatose e intoxicação por ferro. Como não há mecanismos importantes de excreção de ferro, exceto por descamação celular e perda de sangue oculto, a prescrição de uma terapia com ferro também pode gerar sobrecarga de ferro. Na sobrecarga de ferro a concentração de ferritina sérica pode aumentar para 50 a 5.000 µg/L.

Hemocromatose

A hemocromatose é uma doença hereditária relativamente comum, caracterizada por um aumento na absorção de ferro (2 a 3 vezes acima do normal), que causa a deposição de ferro em vários órgãos. A quantidade total de ferro corporal pode aumentar em até dez vezes. O ferro excessivo leva à geração de radicais livres, fibrose e insuficiência de órgãos. A mutação mais comum (C282Y), no gene *HFE*, resulta no aumento de produção de um pequeno peptídeo, a hepcidina, que é o principal regulador da absorção e distribuição de ferro. A hepcidina tem como alvo a ferroportina, uma proteína transmembrana. A ferroportina está presente nas células intestinais e se liga ao ferro absorvido. A hepcidina se liga à ferroportina e induz sua internalização e degradação e, como consequência, ocorre a retenção de ferro dentro das células; esse ferro é então perdido com a descamação celular. A baixa produção de hepcidina leva ao excesso e à desregulação de absorção de ferro. A sobrecarga de ferro, semelhante em africanos, está relacionada a uma mutação distinta no gene *HFE*. A apresentação clínica varia amplamente e depende da ingestão de ferro na dieta, abuso de álcool ou a presença de hepatotoxinas. As mulheres são menos gravemente afetadas do que os homens, já que são protegidas pela perda fisiológica de ferro durante a menstruação e na gestação.

As características clínicas incluem fadiga crônica e, em casos extremos, pigmentação na pele, diabetes melito, cardiomiopatia, cirrose hepática e hepatoma. Há um aumento da concentração de ferro no soro com saturação quase completa de transferrina. A determinação da saturação da transferrina é o exame com a maior sensibilidade e especificidade para hemocromatose, mas a concentração de ferritina sérica também aumenta para valores acima de 500 µg/L. A melhor forma para confirmar a hemocromatose hereditária é a genotipagem que tem uma sensibilidade de 99%. A biópsia hepática também é usada para confirmar sobrecarga de ferro. A sobrecarga de ferro crônica é geralmente tratado por venissecção, isto é, a remoção de 500 mL de sangue, que apresenta cerca de 250 mg de ferro. No tratamento crônico, as concentrações de ferritina devem ser

mantidas abaixo de 100 µg/L.

Intoxicação por ferro

A intoxicação por ferro em crianças é comum e pode levar à morte. Os sintomas são náusea e vômito, dor abdominal e hematêmese. Em casos graves, podem ocorrer hipotensão e coma. Há um aumento na concentração de ferro sérico e a transferrina fica $> 70\%$ saturada. O tratamento é realizado por quelação do ferro no estômago e no plasma, com desferroxamina. O ferro quelado é excretado na urina como um complexo de cor laranja intenso (Fig. 574).



Nota clínica

Anemia hipocrônica microcítica e ausência de coloração de ferro em biópsia de medula óssea são os melhores índices diagnósticos de deficiência de ferro estabelecida.

Caso clínico 46

Uma mulher de 42 anos de idade se apresentou com um história de letargia crescente, vertigem e dificuldade para respirar. Seus cabelos e unhas estavam quebradiços. Ela reclamou de palpitação cardíaca durante o exercício e relatou que tinha fluxos menstruais intensos. O exame bioquímico revelou os seguintes resultados:

Ferro sérico $4 \mu\text{mol}/\text{L}$

Saturação de
transferrina 10%

Ferritina $<5 \mu\text{g}/\text{L}$

- Qual é o diagnóstico e quais outros exames deveriam ser feitos, primeiramente?

Comentário na p. 169.

Ferro

- A deficiência de ferro é comumente causada pela combinação de perda de sangue e baixa ingestão na dieta.
- A deficiência de ferro pode ser diagnosticada pela determinação de uma anemia hipocrônica microcítica.
- A determinação da concentração de ferritina sérica é o exame bioquímico mais confiável na detecção de deficiência de ferro.
- A sobrecarga de ferro pode surgir após repetidas transfusões sanguíneas.
- A sobrecarga de ferro é diagnosticada pela detecção de uma alta concentração de ferro sérico, alta

saturação de transferrina e alta concentração de ferritina sérica.

- Intoxicação accidental por ferro em crianças é uma emergência médica importante.

Zinco

O zinco é um elemento essencial presente em cerca de 200 metaloproteínas, com uma ampla gama de funções, tais como a anidrase carbônica, a álcool desidrogenase, a fosfatase alcalina e os receptores dos hormônios esteroides.

Fisiologia do zinco

A deficiência de zinco é um problema de saúde importante em nações mais pobres. As necessidades diárias – que varia com idade, sexo e durante a gestação – estão em torno de 150 µmol (10 mg) por dia (Fig. 58.1). O zinco está presente em todos os alimentos ricos em proteína e aproximadamente 30% é absorvido. Os fitatos são indigestos para os seres humanos, se ligam ao cálcio, ferro e zinco e reduzem a absorção desses elementos. No fígado, o zinco é incorporado às metaloenzimas e no sangue grande parte do zinco fica nos eritrócitos. No plasma, 90% do zinco liga-se à albumina e 10% à α_2 -macroglobulina. As reservas de zinco no corpo são pequenas e localizam-se principalmente nos músculos e nos ossos. O zinco é excretado na urina, na bile, no fluido pancreático e no leite em mães lactantes.

Deficiência de zinco

Em crianças, a taxa de crescimento durante a reabilitação após longo período de fome está claramente relacionada à presença de zinco biodisponível na dieta. Sabe-se que a deficiência de zinco ocorre em pacientes com nutrição intravenosa e causa uma erupção cutânea característica e perda de cabelo (Fig. 58.2). O rompimento de feridas e cicatrização demorada são outras complicações. A acrodermatite enteropática, uma doença hereditária rara do metabolismo do zinco, manifesta-se na primeira infância como erupções cutâneas. Não tratada, a deficiência de zinco tem um prognóstico ruim, mas a terapia de zinco oral leva à completa remissão da deficiência. O cádmio remove o zinco das metaloproteínas e, a deficiência de zinco pode ser uma consequência da intoxicação crônica por cádmio.

Intoxicação por zinco

A intoxicação por zinco é incomum. Geralmente essa situação ocorre devido a uma exposição a altas concentrações de vapor de zinco. A ocorrência de intoxicação por zinco pela dieta é muito difícil. Porém, em casos de autoenvenenamento com sais de zinco, os sintomas são febre, vômito, cólicas estomacais e diarreia.

Avaliação laboratorial

A concentração de zinco no plasma diminui como parte da resposta metabólica na inflamação, de tal forma que, quando a concentração de CRP é $> 20 \text{ mg/L}$, a concentração de zinco não é um indicador confiável do estado do zinco corporal. Concentrações de zinco plasmático $< 5 \mu\text{mol/L}$ sugerem a ocorrência iminente de uma deficiência de zinco e demandam mais exames.

A deficiência marginal de zinco é melhor demonstrada por uma resposta clínica positiva à suplementação. A administração oral ou intravenosa de zinco reverte os sinais e sintomas da deficiência de zinco em algumas semanas.

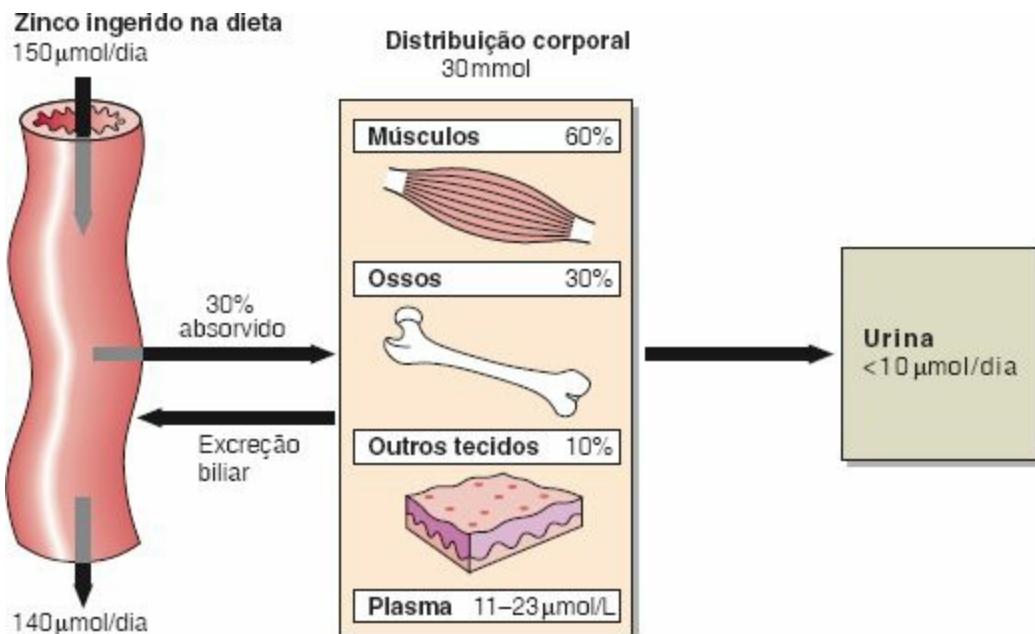


Fig 58.1 Balanço do zinco.



Fig 58.2 **Lesões cutâneas na deficiência de zinco.**

Cobre

O cobre é um oligoelemento metálico essencial que faz parte de uma grande quantidade de metaloenzimas celulares tais como a citocromo oxidase, a superóxido dismutase, a tirosinase, a dopamina hidroxilase e a lisil oxidase.

Fisiologia do cobre

Cerca de metade do cobre ingerido diariamente através da dieta – cerca de 25 μmol (1,5 mg) – é absorvida no estômago e no intestino delgado (Fig 58.3). Há evidências de que nem todas as dietas modernas contêm quantidade suficiente de cobre, especialmente quando grandes quantidades de carboidratos refinados são consumidos. A absorção de cobre é facilitada pelas enzimas transportadoras de cátions nas células da mucosa. A ingestão de grandes quantidades de zinco bloqueará a absorção de cobre através da indução de metalotioneína nas células da mucosa. O cobre tem uma alta afinidade pela metalotioneína e é perdido quando as células da mucosa são eliminadas nas fezes. O cobre absorvido é transportado ao fígado, ligado à albumina, onde ele é incorporado à ceruloplasmina. A ceruloplasmina contém seis átomos de cobre por molécula e é exportada para a circulação (Fig. 58.4).

O cobre está presente em todos os tecidos metabolicamente ativos. As maiores concentrações são encontradas no fígado e nos rins, com quantidades significantes nos músculos cardíaco e esquelético e nos ossos. O fígado contém 10% da quantidade total de cobre corporal de 1.200 μmol (80 mg). O cobre em excesso é excretado na bile.

Deficiência de cobre

Tanto crianças quanto adultos podem desenvolver deficiência sintomática de cobre. Os bebês prematuros são os mais suscetíveis, já que os depósitos de cobre

no fígado são constituídos somente no terceiro trimestre de gestação. Em adultos, a deficiência ocorre geralmente após ressecção intestinal, cirurgia de derivação intestinal ou suplementação inapropriada de zinco. A deficiência geralmente apresenta-se com uma anemia refratária ou leucopenia. Consequências neurológicas, tais como espasticidade ou neuropatia, são complicações tardias.

Intoxicação por cobre

A intoxicação por cobre é incomum e ocorre principalmente devido à administração de soluções de sulfato de cobre. O sulfato de cobre pode causar perfuração gástrica. As concentrações de cobre sérico podem ser marcadamente elevadas. O tratamento é através de quelação com penicilamina.

Avaliação laboratorial

Diferentes exames laboratoriais são necessários para o diagnóstico de distúrbios do metabolismo do cobre. São eles:

- *Determinação da concentração de cobre sérico:* 90% do cobre fica ligado à ceruloplasmina. A concentração total de cobre pode variar devido a alterações no próprio cobre ou alterações na concentração de ceruloplasmina.
- *Determinação na concentração de ceruloplasmina sérica:* a concentração de ceruloplasmina é bem alta na reação de fase aguda, quando as concentrações podem atingir valores maiores do que 30 a 45 µmol/L.
- *Determinação da concentração de cobre na urina:* A excreção normal é < 1,0 µmol/24 horas.
- O teste de absorção de Cu⁶⁵ (Fig. 58.4) é uma ferramenta poderosa para a investigação de pacientes com baixa concentração de cobre plasmático.

Tabela 58.1 Determinações bioquímicas em pacientes com doença de Wilson

Exame	Adulto normal	Doença de Wilson
Determinação da concentração de cobre sérico em µmol/L	10-22	< 10
Determinação da concentração de ceruloplasmina em g/L	0,15-0,6	< 0,15
Determinação da concentração urinária de cobre em µmol/24 h	<1	5-15
Quantificação de cobre hepático em µg/g de peso seco	20-50	>250

Caso clínico 47

Uma jovem de 15 anos de idade apresentou dor abdominal e diarreia por três dias. Ela estava

ictérica e estabeleceu-se um diagnóstico de presunção de hepatite infecciosa. Porém, os exames sorológicos foram negativos. Ela, subsequentemente, faleceu devido a uma insuficiência hepática fulminante. Em um exame necroscópico do seu fígado, verificou-se que a concentração de cobre estava muito elevada.

- Quais exames devem ser realizados na irmã mais nova da paciente? *Comentário na p. 169.*

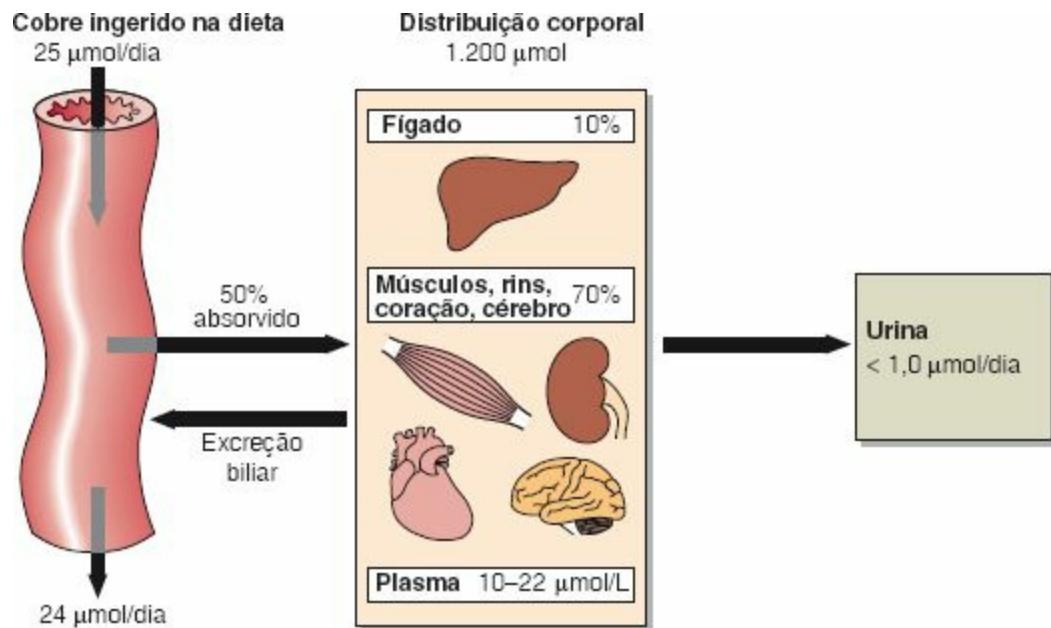


Fig 58.3 **Balanço do cobre**.

Erros inatos do metabolismo do cobre

A doença de Wilson e a doença mais rara ainda, conhecida como Síndrome de Menke, são os principais erros inatos do metabolismo de cobre.

Doença de Wilson

Todos os adolescentes ou adultos jovens com doença neurológica ou hepática sem explicação devem ser examinados em busca de evidências para a doença de Wilson. Os sintomas são resultados da deposição de cobre no fígado, cérebro e rins. Em algumas situações, os depósitos de cobre nos olhos manifestam-se como um pigmento marrom ao redor da íris (o anel de Kayser-Fleischer).

A doença de Wilson é causada por uma mutação no gene *ATP7B*, que codifica uma enzima transportadora de cátion envolvida no transporte de cobre. A excreção urinária de cobre livre é alta e, as concentrações séricas totais de cobre são baixas ([Tabela 58.1](#)). A confirmação é feita pela detecção de cobre na biópsia hepática, que é geralmente maior do que 250 µg/g de peso seco, em pacientes com

a doença. Um teste não invasivo de ingestão oral de Cu⁶⁵ é um exame confiável para o diagnóstico de doença de Wilson e está disponível em alguns laboratórios especializados.

O tratamento é feito pela administração de um agente quelante, a penicilamina, para promover a excreção urinária de cobre. Os pacientes são mantidos em penicilamina oral pelo resto da vida. Em alguns casos, considera-se realizar um transplante de fígado, particularmente em pacientes jovens com doença grave.

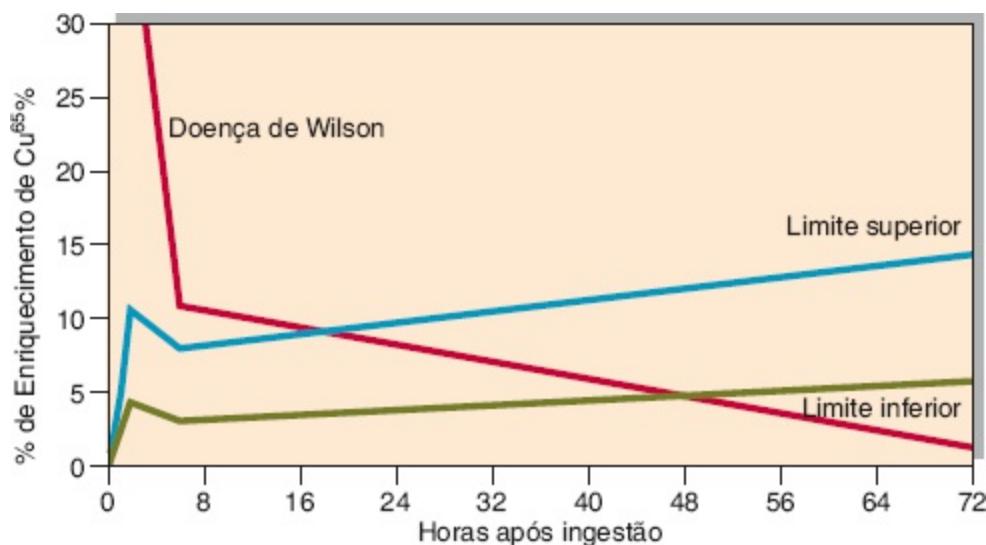


Fig 58.4 **Teste de ingestão de Cu⁶⁵.** O isótopo estável mais abundante do cobre é o Cu⁶³. Administra-se oralmente uma dose padrão de Cu⁶⁵, outro isótopo estável de ocorrência natural. O aumento inicial no enriquecimento é seguido por uma diminuição em 6 horas, representando a captação hepática. O aumento tardio representa a exportação de ceruloplasmina do fígado. Na doença de Wilson, o aumento inicial é exacerbado – tipicamente cinco vezes mais do que o normal com subsequente diminuição da exportação de Cu do fígado. Na má absorção de Cu, devido ao bloqueio na mucosa, induzido por Zn, o aumento inicial é enfraquecido, mas a exportação subsequente do cobre do fígado é normal.



Nota clínica

A suplementação inapropriada de zinco por um longo período de tempo é uma das causas mais comuns de deficiência de cobre. Os pacientes com mielossupressão e/ou neuropatia inexplicada devem informar se consomem zinco em suplementos alimentares.

Zinco e cobre

- Uma quantidade adequada de zinco é necessária para o crescimento em crianças.
- A deficiência de zinco sintomática nos adultos causa dermatite, perda de cabelo e aumento do tempo de cicatrização.
- Concentrações séricas de zinco persistentemente abaixo de 5 µmol/L sugerem a iminência da ocorrência de uma deficiência clínica.

- O diagnóstico de deficiência grave de cobre pode ser realizada através da medição da concentração de cobre sérico. Valores abaixo de 10 µmol/L, em adultos, e 5 µmol/L em neonatos requerem exames adicionais.
- O principal erro inato do metabolismo de cobre é a doença de Wilson.
- A Doença de Wilson é tratável e precisa de um diagnóstico rápido.

59 Monitoramento farmacoterapêutico

O efeito de muitos fármacos é avaliado pela observação de alterações no estado clínico do paciente. A monitorização terapêutica de fármacos (MTF) é a medição da concentração de fármacos no sangue, plasma ou saliva como uma forma de avaliação da adequação da dose. A MTF não é realizada necessariamente em casos em que um efeito clínico claro ocorre como com fármacos anti-hipertensivos ou hipoglicemiantes, mas é importante com aqueles fármacos para os quais não há uma boa medição objetiva da eficácia e/ou há um sério risco de intoxicação. Para que uma MTF seja valiosa, a relação entre concentração plasmática do fármaco e efeito clínico tem que estar provada.

Após a administração de um fármaco, o gráfico de concentração plasmática contra o tempo em uma escala semilogarítmica parecerá ao mostrado na [Figura 59.1](#). A análise desses gráficos pode ajudar na estimativa da meia-vida do fármaco ($t_{1/2}$) e do seu volume de distribuição, que é maior se o fármaco for captado pelos tecidos. Esses gráficos podem ser usados para estimar a dose correta. Após a administração de muitas doses semelhantes, o padrão alcança um estado de equilíbrio dinâmico no qual a concentração plasmática do fármaco oscilará entre um pico e um valor intermediário. Os estados de equilíbrio dinâmico geralmente são atingidos em cerca de cinco meias-vidas. No estado de equilíbrio dinâmico há uma relação estável entre a dose e o efeito e as decisões podem ser tomadas com confiança. Para muitos fármacos, há uma relação linear entre a dose e a concentração plasmática. Porém, a fenitoína mostra uma cinética não linear ([Fig. 59.2](#)).

Amostragem para a MTF

A concentração de um fármaco no plasma ou saliva muda constantemente ao longo do período de tratamento e, para comparar um tratamento com outro, deve-se introduzir alguma padronização. Ao se coletar uma amostra para MTF é importante realizar as seguintes tarefas:

- perguntar ao paciente sobre sua aderência ao tratamento
- investigar se houve a administração concomitante de outros fármacos (incluindo fitoterápicos e outros fármacos de terapias complementares)
- anotar a dose e o tempo desde a última dose
- coletar a amostra em intervalos de tempo apropriados

Interpretação das concentrações

É necessária muita informação para interpretar corretamente as concentrações dos fármacos. Quando as concentrações estão abaixo do que as esperadas, a causa mais provável é a falta de aderência ao tratamento por parte do paciente. Concentrações acima das esperadas, na ausência do aumento da dose, indicam a ocorrência de alguma alteração em outro tratamento farmacológico ou nas funções hepática ou renal. A disponibilização de registros cumulativos, incluindo detalhes da dosagem, facilita a interpretação dos resultados porque, dessa forma, é possível realizar comparações entre as concentrações alcançadas dos fármacos. O intervalo de referência populacional para cada fármaco indica, aproximadamente, os limites nos quais a maioria dos pacientes mostrará máximo efeito terapêutico com o mínimo de toxicidade. Porém, a concentração que é terapêutica em um paciente pode ser tóxica para outro paciente (Fig. 59.3). As razões mais prováveis para a concentração plasmática de um fármaco ficar acima ou abaixo do intervalo de referência são mostradas na [Tabela 59.1](#).

Embora a concentração de muitos fármacos seja medida em centros especializados em cardiologia, neurologia e oncologia, a maioria dos laboratórios deve medir somente a concentração de uma quantidade reduzida de fármacos. Alguns exemplos de fármacos para os quais a MTF é apropriada e suas respectivas razões são mostradas na [Tabela 59.2](#). Muitos desses fármacos têm um baixo índice terapêutico. Isso significa que a concentração na qual ocorre intoxicação não é muito mais alta do que aquela necessária para o efeito terapêutico. Deve-se observar que muitos fármacos são altamente ligados à albumina. Em pacientes com baixas concentrações de albumina, a concentração total de fármaco pode ser baixa, mas a concentração efetiva (livre) pode ser adequada.

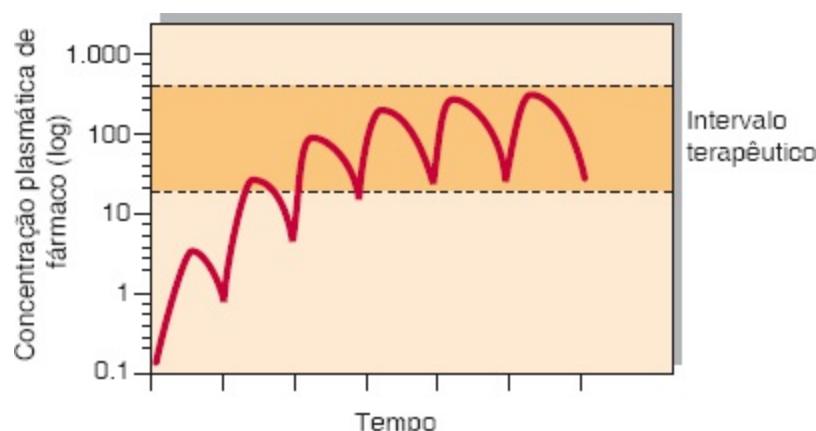


Fig 59.1 **Concentração plasmática de fármaco após uma série de doses idênticas igualmente espaçadas.** Após aproximadamente cinco meias-vidas o estado de equilíbrio dinâmico é alcançado.

Concentração plasmática de fármaco

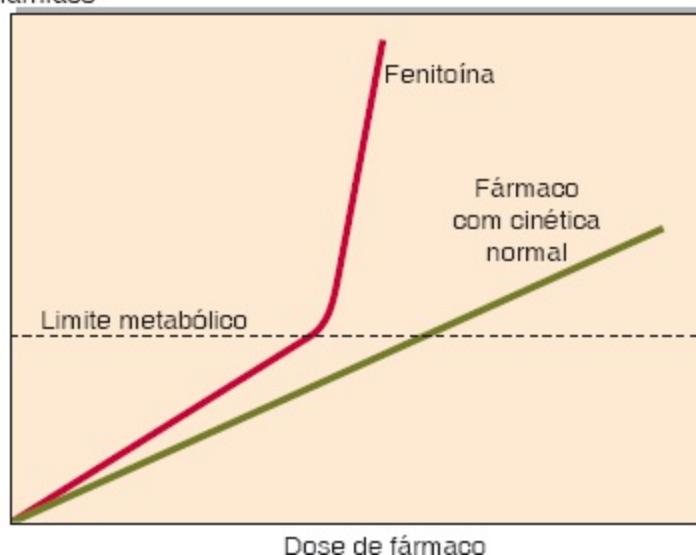


Fig 59.2 Cinética não linear da fenitoína.

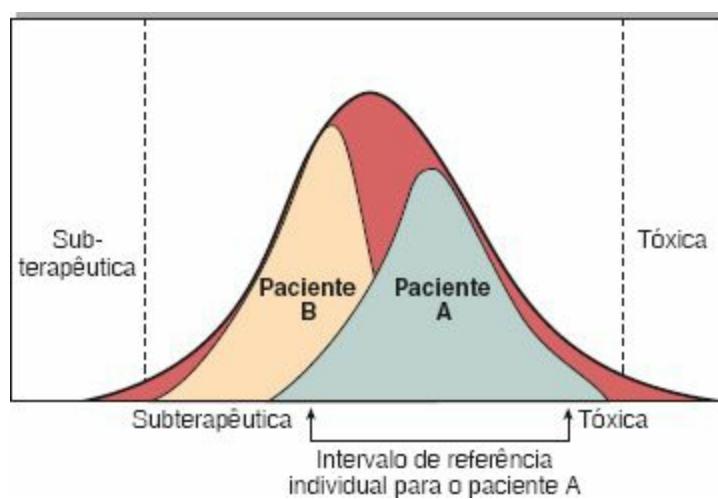


Fig 59.3 Intervalo de referência populacional para um fármaco comum.

Tabela 59.1 Razões comuns para concentrações subterapêuticas ou tóxicas

Concentrações subterapêuticas

Não aderência ao tratamento

Dose muito baixa

Má absorção

Metabolismo rápido

Concentrações tóxicas

Sobredose

Dose muita alta

Dose muito frequente

Função renal prejudicada

Metabolismo hepático reduzido

Interações medicamentosas

Alguns fármacos interferem no metabolismo e a excreção de outros e, como consequência, a adição de um fármaco alterará a concentração plasmática do outro (Fig 59.4). Nessas circunstâncias, em vez de se tentar estabelecer um novo estado de equilíbrio dinâmico, é mais apropriado alterar temporariamente a dose do fármaco afetado, principalmente quando um paciente está recebendo um fármaco por período limitado, como é o caso de um antibiótico. As interações medicamentosas são particularmente problemáticas quando muitos fármacos precisam ser concomitantemente prescritos como, por exemplo, no tratamento da tuberculose, AIDS e câncer.

Farmacocinética

Embora haja variação considerável entre pacientes e as taxas nas quais esses pacientes metabolizam e excretam os fármacos, é possível fazer previsões baseadas nas médias populacionais. Essas previsões permitem a realização dos cálculos das doses e, essas doses calculadas são mais confiáveis do que aquelas indicadas pelos fabricantes dos fármacos. Quando um paciente com boa aderência é estabilizado e a concentração plasmática do fármaco no estado de equilíbrio dinâmico é medida, é possível controlar as concentrações plasmáticas acuradamente por um longo período de tempo através de pequenos ajustes na dosagem. O maior benefício da MTF é obtido nos pacientes com idades extremas.

Tabela 59.2 Fármacos para os quais a MTF é apropriada

Fármaco(s)	Razões para a monitorização
Anticonvulsivantes Fenitoína Carbamazepina	Cinética não linear
Antiarrítmicos Digoxina Amiodarona	Índice terapêutico muito baixo Sensibilidade à disfunção renal Grande variabilidade na meia-vida, especialmente em neonatos
Aminoglicosídeos	Nefrotóxicos e ototóxicos
Fármacos antituberculose Isoniazida	Drug interactions Interações medicamentosas
Imunossupressores Ciclosporina A Tacrolimus Lítio Metotrexato Teofilina	Nefrotóxico. Medir em 2 horas Nefrotóxico. Medir o nível mínimo ao longo das concentrações Índice terapêutico muito baixo Necessária tratamento com folato se metabolizada lentamente Índice terapêutico baixo

Observação: Interações medicamentosas significantes entre fármacos antirretrovirais e antibióticos usados em pacientes com AIDS indicam que a MTF desses fármacos pode se tornar uma parte necessária do cuidado do paciente.

Caso clínico 48

Uma asmática crônica, bem controlada por teofilina, desenvolveu uma infecção respiratória. Ela começou a receber eritromicina e mais tarde ela se consultou com seu clínico geral, queixando-se de taquicardia e vertigem. A concentração plasmática de teofilina dessa paciente estava em 140 µmol/L, muito maior do que as concentrações no intervalo terapêutico de 55 a 110 µmol/L.

- Explique o resultado da teofilina. Comentário na p. 169.

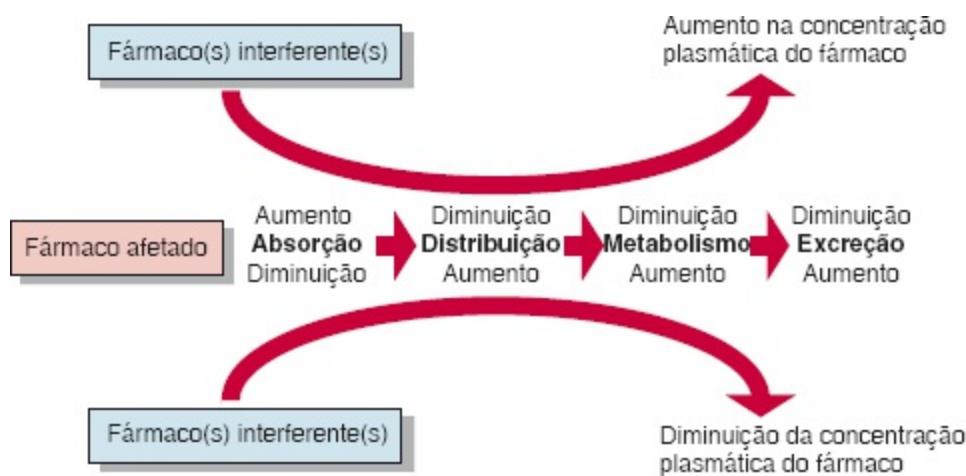


Fig 59.4 **Mecanismos comuns de interações medicamentosas.**

Monitorização terapêutica de fármacos

- A MTF só é útil quando a concentração plasmática de um fármaco está relacionada ao seu efeito clínico.
- As amostra para a MTF devem ser coletadas no tempo correto após a dose.
- Para uma correta interpretação da concentração de um fármaco, é necessária a obtenção de detalhes completos sobre o histórico da dosagem do paciente.
- Baixa aderência ao tratamento é a causa mais comum de concentrações inadequadas de fármacos.
- Se usada corretamente, a MTF pode identificar não aderência ao tratamento e pode evitar intoxicação iatrogênica.

60 Toxicologia

A toxicologia clínica consiste na investigação de um paciente intoxicado. A intoxicação pode ocorrer por causa de muitas substâncias, sendo que nem todas são fármacos. Um diagnóstico de intoxicação é feito de forma mais frequente com base em achados clínicos do que em achados laboratoriais. Em muitos casos de suspeita de intoxicação, os seguintes testes bioquímicos são realizados:

- determinação da concentração sérica de ureia e eletrólitos e realização de testes de funções hepática e renal.
- determinação da concentração sanguínea de glicose para exclusão de hipoglicemia
- determinação de gases sanguíneos para avaliação do equilíbrio ácido-base

Em alguns poucos casos específicos de intoxicação, outros exames bioquímicos podem ser valiosos ([Tabela 60.1](#)).

Confirmando a intoxicação

Um número reduzido de sinais ou sintomas clínicos que podem aparecer em caso de intoxicação, incluindo coma, é específico para um fármaco ou veneno. A busca por toxinas na urina pode ser realizada em muitos laboratórios, mas um resultado positivo indica somente que o paciente ingeriu uma toxina e não a gravidade da superdosagem.

Medição das concentrações de fármacos

Geralmente a determinação da concentração plasmática de uma toxina não alterará o tratamento do paciente. As toxinas cujas determinações de suas concentrações são úteis são o monóxido de carbono, ferro, lítio, paracetamol, paraquat, fenobarbital, fenitoína, quinina, salicilato e teofilina. A análise quantitativa indicará a gravidade da intoxicação e, uma análise em série servirá de orientação para a determinação do período de tempo necessário para que os efeitos comecem a desaparecer ([Fig. 60.1](#)).

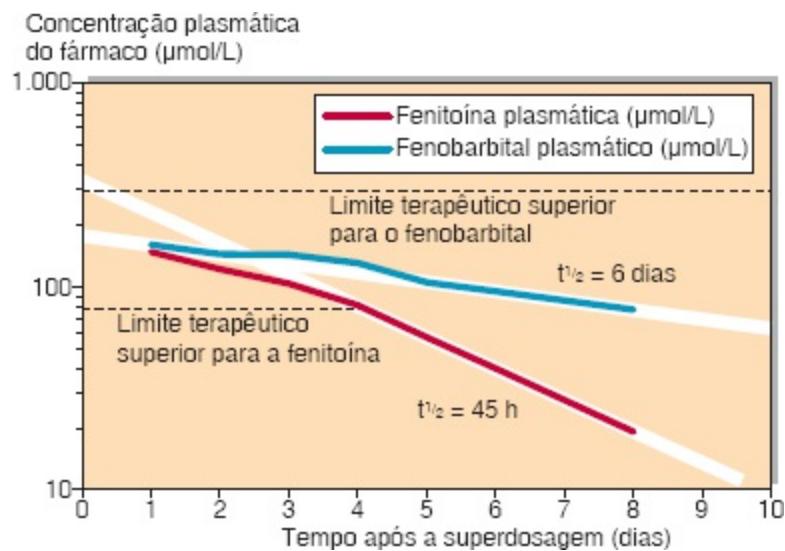


Fig 60.1 Eliminação de fenitoína e fenobarbital do plasma em diferentes taxas.

A análise qualitativa de um fármaco simplesmente indica se um fármaco está presente ou não. As razões para uma análise qualitativa são:

- diagnóstico diferencial de coma
- confirmação de morte cerebral
- monitorização de abuso de droga
- investigação de intoxicação suspeita não acidental (por exemplo, em crianças)

Tratamento

Muitos casos de intoxicação são tratados de forma conservadora, deixando-se a toxina ser eliminada pelo metabolismo normal e pela excreção. Porém, quando ocorre insuficiência renal ou hepática, realiza-se hemodiálise (para toxinas solúveis em água) ou administra-se carvão ativado. Essas medidas são geralmente tomadas somente para um pequeno grupo de toxinas incluindo salicilato, fenobarbital, álcoois, lítio (solúvel em água), carbamazepina e teofilina. Quando medidas ativas são utilizadas, as concentrações plasmáticas da toxina devem ser medidas. Para algumas poucas toxinas, há antídotos ([Tabela 60.2](#)).

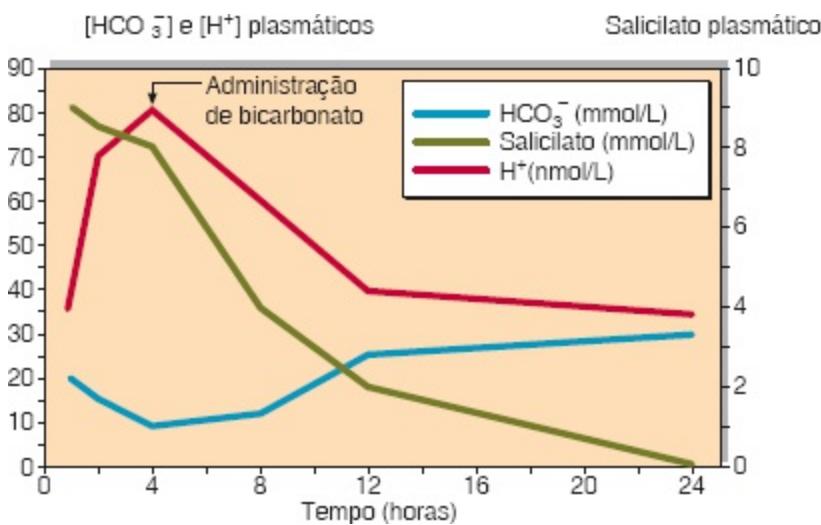


Fig 60.2 Administração de bicarbonato na superdosagem de salicilato.

Causas comuns de intoxicação

As intoxicações nas quais os pacientes podem apresentar algumas poucas manifestações clínicas são: salicilato, paracetamol, teofilina, metanol e etíleno glicol. Se nenhuma ação for tomada rapidamente nesses casos, as consequências podem ser graves ou até mesmo fatais.

- A intoxicação por salicilato pode causar acidose metabólica grave, a partir da qual o paciente pode não mais se recuperar. A investigação da presença desse fármaco comum deve ser realizada caso houver alguma probabilidade de ele ter sido ingerido. O tratamento para intoxicação por salicilato é pela administração intravenosa de bicarbonato de sódio, que aumenta a excreção de salicilato e ajuda na correção da acidose (Fig. 60.2).

Tabela 60.1 Toxinas para as quais os exames bioquímicos são potencialmente úteis

Toxina	Exames bioquímicos adicionais (determinação da concentração)
Anfetamina e ecstasy	Creatina quinase, AST
Monóxido de carbono	Carboxiemoglobina
Cocaína	Creatina quinase, potássio
Digoxina/glicosídeos cardíacos	Potássio
Etilenoglicol	Osmolalidade sérica, cálcio
Fluoreto	Cálcio e magnésio
Insulina	Glicose, peptídeo C
Ferro	Ferro, glicose
Chumbo (crônico)	Chumbo, zinco protoporfirina
Organofosforados	Colinesterase

Dapsona/agentes oxidantes	Metemoglobina
Paracetamol	Paracetamol
Salicilato	Salicilato
Teofilina	Glicose
Varfarina	INR, Tempo de protrombina

Tabela 60.2 Antídotos utilizados com frequência

Toxina	Antídoto
Atropina/hiosciamina	Fisostigmina
Benzodiazepinas	Flumazenil
Monóxido de carbono	Oxigênio
Cianeto	Edetato dicobáltico
Digoxina/glicosídeos cardíacos	Anticorpos neutralizadores
Etilenoglicol/metanol	Etanol
Metais pesados	Agentes quelantes
Nitratos/dapsona	Azul de metileno
Opiatos	Naloxona
Organofosforados	Atropina/pralidoxima
Paracetamol	N-acetilcisteína
Salicilato	Bicarbonato de sódio
Varfarina	Vitamina K

- *Intoxicação por paracetamol (acetaminofeno)* causa lesão hepatocelular grave e pacientes gravemente afetados podem falecer por causa de insuficiência hepática. Em casos de intoxicação, a concentração plasmática de paracetamol relacionada ao tempo de ingestão é um valor prognóstico (Fig. 60.3). A administração intravenosa de N-acetilcisteína pode prevenir todos os efeitos hepatotóxicos e nefrotóxicos da intoxicação por paracetamol. O tratamento deve ser iniciado em até 12 horas após a ingestão e, preferencialmente antes do surgimento de quaisquer sintomas clínicos ou alterações bioquímicas. Os pacientes que abusam do álcool tem maior risco de intoxicação por paracetamol.
- Preparações de liberação lenta de *teofilina* em doses altas podem levar ao desenvolvimento tardio de arritmias graves, hipocalêmia e morte. Em casos de suspeita de intoxicação por teofilina, deve-se medir e monitorar a variação da concentração plasmática desse fármaco. Ações para ajudar na eliminação desse fármaco têm efeito limitado.

Outras intoxicações sérias são:

- *Pesticidas organofosforados e carbamatos*: sintomas colinérgicos persistem por algum tempo.
- *Atropina*: causa efeitos anticolinérgicos, por exemplo, alucinações, com boca seca e pupilas dilatadas. Os casos ocorrem com mais frequência a partir da ingestão de ervas medicinais.
- *Opiatos*: a superdosagem deixa as pupilas contraídas que rapidamente ficam dilatadas no tratamento com naloxona.
- *Glicosídeos cardíacos*: tanto a versão farmacêutica quanto a fitoterápica causa braquicardia grave.
- *Metanol e etilenoglicol*: a intoxicação por essa substância não é incomum, especialmente em alcoólatras. Essas toxinas são metabolizadas em ácido fórmico e ácido oxálico, respectivamente. Os pacientes desenvolvem acidose metabólica grave e, no caso do etileno glicol, hipocalêmia. A determinação da osmolalidade sérica e o cálculo do hiato osmolal podem ser úteis aqui. O tratamento é feito com etanol intravenoso para uma concentração plasmática de 20 mmol/L. O etanol é preferencialmente metabolizado e, os álcoois inalterados são gradualmente eliminados na urina. Um tratamento alternativo é bloquear o metabolismo com fomepizol, mas seu alto custo limita sua utilização.

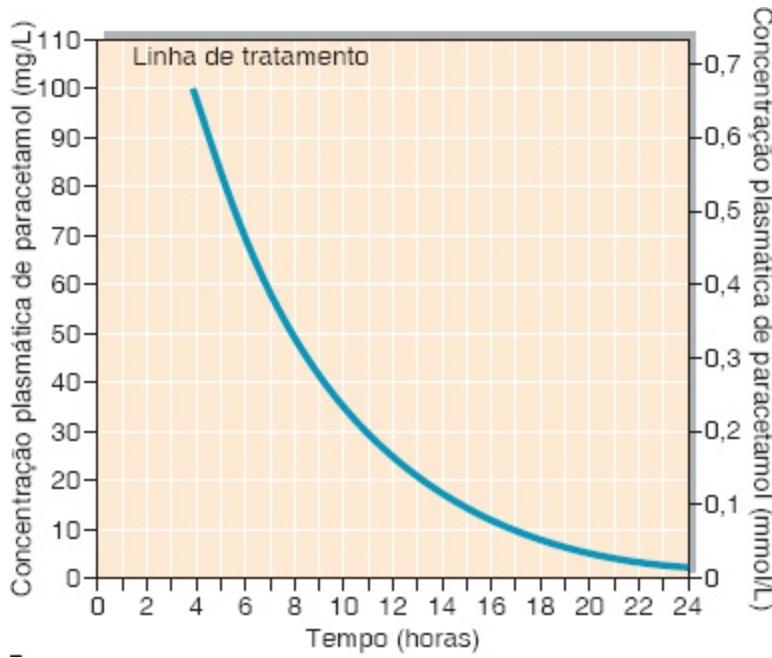


Fig 60.3 Gráfico do prognóstico para intoxicação por paracetamol (reproduzido do MHRA Drug Safety Update em Setembro de 2012, (Crown Copyright 2012))

Intoxicação crônica

Intoxicação crônica ocorre quando há um aumento gradual na concentração de fármaco ao longo do tempo e, esse aumento é geralmente iatrogênico. Os pacientes podem apresentar uma história de simples ingestão de seu medicamento usual. Nesses casos, a determinação das concentrações plasmáticas do fármaco pode ser útil para a confirmação da causa dos sintomas. O fármaco deve ser abandonado e, um tratamento com uma dose menor deve ser reiniciado assim que as concentrações plasmáticas caírem.

A intoxicação causada por interação entre fármacos com efeito aditivo não é incomum. Um exemplo é a interação entre álcool e benzodiazepinas: quando ingeridos separadamente, eles não são letais; porém, a ingestão simultânea em grandes quantidades dessas substâncias é responsável por numerosas mortes. É importante observar que há casos nos quais os pacientes podem ingerir, sem necessidade de prescrição, fármacos ou ervas medicinais que podem conter compostos farmacologicamente ativos.



Nota clínica

Se a concentração plasmática de fármaco estiver aumentando, então o fármaco ainda está sendo absorvido. As causas mais prováveis são:

- a presença de um bolo alimentar do fármaco no trato gastrintestinal
- a correção de uma hipotensão aumentou a absorção via sistema porta.

Caso clínico 49

Um homem com 38 anos de idade apareceu no Pronto Atendimento, no fim da tarde, dizendo que havia tomado 100 comprimidos de aspirina naquela manhã. Estava hiperventilando e queixando-se de zumbido nas orelhas. Estava ansioso, mas suas pupilas estavam normais e nenhuma outra alteração foi observada. Ele sofreu uma lavagem gástrica e seu sangue foi coletado para medição da concentração de salicilato, ureia, eletrólitos e gases sanguíneos. Os resultados foram os mostrados a seguir:

Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	Uréia	Creatinina	H^+	PCO_2	PO_2
mmol/L			μmol/L			nmol/L	kPa	kPa
140	3,7	102	20	8,1	110	35	3,7	13,3

Salicilato 635 mg/L

- Comente esses resultados

- Quais outras informações seriam úteis para a determinação do tratamento?

Comentário na p. 169.

Toxicologia

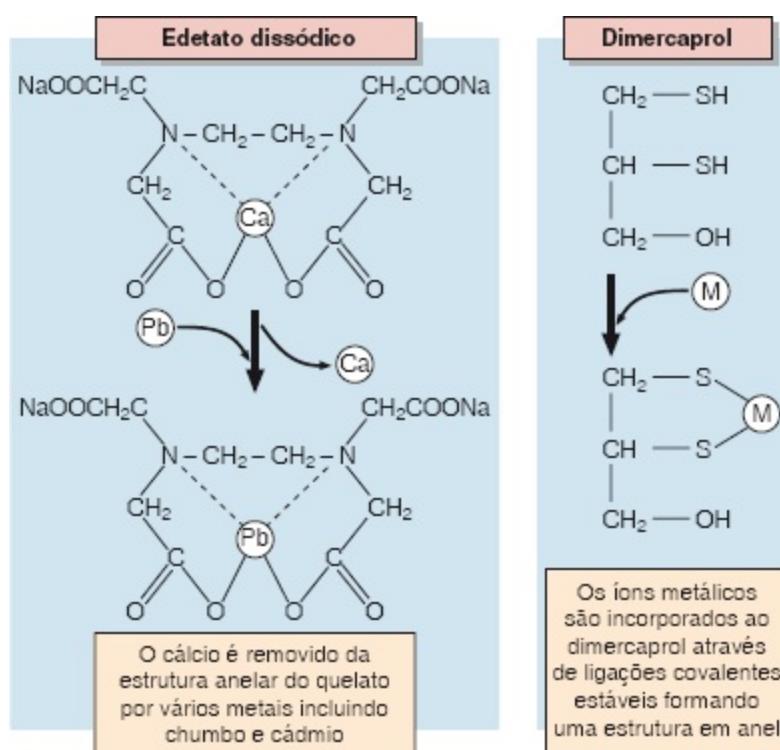
- O diagnóstico de intoxicação é feito clinicamente. Os sintomas podem se específicos ou inespecíficos.
- A determinação da concentração sérica de ureia e eletrólitos e da concentração sanguínea de glicose e de gases, assim como testes das funções hepática e renal, devem ser realizadas em cada suspeita de intoxicação.
- A análise de fármacos e toxinas específicas não é frequentemente necessária e, caso o seja, é realizada somente após consulta ao laboratório.
- As concentrações plasmáticas devem sempre ser usadas como prognóstico para teofilina, salicilato e paracetamol.
- Em alguns casos de intoxicação, pode ser necessária terapia de suporte ou tratamento específico.

61 Intoxicação por metais

A intoxicação por metais é uma das formas mais antigas de intoxicação conhecida pelo homem. Porém, os mecanismos dessa intoxicação tornaram-se conhecidos somente em tempos recentes. Mais importante ainda é o fato de atualmente existirem meios de diagnóstico e tratamento. Os sintomas de intoxicação por metais estão relacionados à quantidade ingerida ou absorvida e também à duração da exposição. De forma geral, os elementos metálicos são menos tóxicos do que seu sais. Os compostos orgânicos aos quais esses metais podem se ligar covalentemente, como os grupos metil e etil, são altamente tóxicos. Os pacientes com intoxicação por metais devem ser examinados e tratados em unidades especializadas.

Metais associados à intoxicação

Os metais que causam sintomas clínicos no homem são mostrados na [Tabela 61.1](#). Desconsiderando suicídio ou tentativa de homicídio ocasional, a maior parte das intoxicações ocorre por causa de contaminação ambiental ou administração de fármacos, remédios ou cosméticos que contêm sais metálicos. Há três efeitos clínicos principais da exposição aos metais tóxicos: lesão aos túbulos renais, erosões gastrintestinais e lesão neurológica.



Diagnóstico

A intoxicação por metais pode ser suspeita em casos em que ela não esteja presente e pode ser ignorada em casos em que ela é a causa dos sintomas. O diagnóstico pode ser realizado através das seguintes medições:

- concentrações plasmática ou sanguínea do metal
- excreção urinária do metal
- alteração bioquímica associada relacionada à intoxicação

A determinação da concentração no sangue, plasma, soro ou urina pode ser utilizada e, em alguns casos, ela pode ser útil na medição da concentração do metal em outros tecidos como o cabelo, por exemplo. Os limites de ação para os metais plasmáticos e urinários estão mostrados na [Tabela 61.1](#).

Tratamento

Como acontece na maioria das intoxicações, o tratamento consiste na remoção da fonte do metal e aumento de sua eliminação do corpo, através da correção dos mecanismos fisiológicos e biológicos alterados. Para a remoção da fonte, pode ser necessário que a pessoa seja retirada do local contaminado ou local de trabalho, ou que o uso do medicamento ou cosmético seja descontinuado. A eliminação de metais pesados é feita pelo tratamento com agentes quelantes que se ligam aos íons e fazem com que esses metais sejam excretados na urina ([Fig. 61.1](#)).

Fontes comuns

Sabe-se que o chumbo inorgânico é tóxico, mas a intoxicação aguda pelo chumbo é rara. A intoxicação crônica está relacionada à exposição industrial, chumbo que se desprende de canos de água ou ingestão de tintas ou sujeiras contendo chumbo, pelas crianças. Somente 5 a 10% do chumbo é absorvido no trato gastrintestinal em adultos, mas essa proporção é maior em crianças.

A intoxicação pelo chumbo causa anemia e sequelas hepáticas, renais e neurológicas. Em geral, as consequências da intoxicação pelo chumbo orgânico são neurológicas, enquanto a intoxicação pelo chumbo inorgânico causa constipação, cólica abdominal, anemia e deficiências neurológicas periféricas e motoras. Em casos, desenvolve-se uma encefalopatia, com convulsões e coma.

A evidência bioquímica da intoxicação pelo chumbo é a presença de altas concentrações de protoporfirina nos eritrócitos, em decorrência da inibição, pelo chumbo, de várias enzimas da via metabólica de síntese do grupo heme (Fig. 61.2). O aparecimento de uma linha azul nas bochechas é um sinal clínico de intoxicação pelo chumbo.

A concentração de chumbo pode ser medida em sangue total ou na urina (Tabela 61.1). A excreção do chumbo pode ser aumentada através do uso de agentes quelantes, tais como o NaEDTA, dimercaprol ou N-acetil-penicilamina. Por causa de sua alta toxicidade, o uso e manuseio de compostos orgânicos contendo chumbo, tais como o tetraetilchumbo, um aditivo para gasolina, são estritamente regulados por lei e esses compostos estão sendo substituídos por compostos alternativos.

Mercúrio

A intoxicação pelo mercúrio pode ser aguda ou crônica e relaciona-se à exposição ao vapor de mercúrio, sais inorgânicos ou formas orgânicas como, por exemplo, o metilmercúrio. O mercúrio metálico é relativamente atóxico se ingerido, mas o vapor de mercúrio pode causar intoxicação aguda. Os sintomas são dificuldade respiratória e gosto metálico na boca.

Tabela 61.1 Limites de referência e de ação para metais tóxicos

Metal	Limites de ação/índices de intoxicação	Sequelas clínicas
Arsênio	>0,5 µg/g de fio de cabelo	Diarreia, polineuropatia, dor gastrintestinal, vômito, choque, coma, insuficiência renal
Alumínio	>3 µmol/L no plasma – crônica >10 µmol/L no plasma – aguda	Encefalopatia, osteodistrofia
Cádmio	>90 nmol/L no sangue ou >90 nmol/24 h na urina	Lesão nos túbulos renais, doenças ósseas, lesão hepatocelular
Chumbo	>50 µg/100 mL (0,24 µmol/L) em adultos >25 µg/100 mL (0,12 µmol/L) em mulheres em idade reprodutiva >40 µg/100 mL (0,19 µmol/L) those under 18 years.	Aguda: cólica, convulsões e coma Crônica: anemia, encefalopatia
Mercúrio	>120 nmol/mmol de creatinina na urina	Náusea e vômito, nefrotoxicidade, disfunção neurológica

Os sais mercurioso, especialmente o calomelano, causam intoxicação crônica após absorção cutânea de pós e outras formas, mas são menos tóxicos do que sais mercúricos, especialmente o cloreto mercúrico. Essa substância é altamente tóxica quando ingerida. Os sintomas são náusea e vômito, tremores musculares, sintomas do SNC e lesão renal.

O diagnóstico é realizado pela estimativa das concentrações de mercúrio no sangue e na urina ([Tabela 61.1](#)). O monitoramento a longo prazo da exposição – necessário, por exemplo, em indivíduos que trabalham com amálgama dental – pode ser realizado usando fios de cabelo ou unhas.

Os compostos orgânicos contendo mercúrio são muito tóxicos. Nos oceanos, a concentração de metilmercúrio nos organismos marinhos aumenta à medida que você se move para o topo da cadeia alimentar. Portanto, nos predadores no topo da cadeia alimentar como, por exemplo, os atuns e os tubarões, a concentração é tal que a *UK Food Standards Agency* desaconselha a ingestão da carne desses animais por mulheres gestantes.

Alumínio

O alumínio é pouco absorvido no trato gastrintestinal. O sulfato de alumínio é usado como agente floculante no tratamento de água potável e, o hidróxido de alumínio é usado terapeuticamente como agente de ligação ao fosfato e antiácido.

As concentrações de alumínio nos reservatórios de água variam de 50 a mais de 1.000 µg/L. Essas altas concentrações constituem um risco potencial aos pacientes que são submetidos à diálise renal porque, dessa forma, o alumínio pode entrar no sangue através das membranas usadas na diálise, sem passar pela absorção intestinal. A água usada na diálise é atualmente tratada para remover metais contaminantes. A intoxicação aguda pelo alumínio é extremamente rara. A intoxicação pelo alumínio em pacientes com disfunção renal causa doenças ósseas (osteodistrofia) e falha gradual nas funções cerebrais (demência dialítica).

O diagnóstico é feito através da medição da concentração de albumina em uma amostra de plasma ([Tabela 61.1](#)). A quantidade de alumínio no material de biópsia óssea também é usada e, concentrações maiores do que 100 µg/g de peso seco indicam acúmulo de alumínio.

O tratamento da intoxicação por alumínio é basicamente por prevenção. Em casos de intoxicação, a excreção de alumínio pode ser aumentada através do uso do agente quelante desferroxamina.

Arsênio

O arsênio nunca ocorre como um elemento livre na natureza, mas pode ser encontrado na forma de íons As⁺³ e As⁺⁵ e em alguns inseticidas. A ingestão aguda de arsênio causa dor gastrintestinal violenta, vômito e choque. A ingestão crônica é evidenciada por diarreia persistente, dermatite e polineuropatia. O arsênio é algumas vezes usado para tratar colite e esse é, provavelmente, o tipo mais frequente de exposição. O melhor indicador de exposição crônica ao arsênio

é a análise de fios de cabelo. A quantidade de arsênio varia com o tempo de crescimento do fio de cabelo. Concentrações maiores do que 0,5 µg/g de arsênio nos fios de cabelo indicam exposição significativa. As medições de arsênio urinário também são valiosas na avaliação de exposição ocupacional.

Cádmio

A intoxicação crônica por cádmio ocorre em trabalhadores da indústria expostos aos vapores contendo cádmio. Os sintomas são nefrotoxicidade, doença óssea e, em menor proporção, hepatotoxicidade. A formação de cálculos renais pode aumentar.

No diagnóstico, os indicadores de lesão renal, em particular concentração de β_2 -micro-globulina na urina, podem ser usados para monitorar os efeitos. As estimativas de concentração de cádmio no sangue e na urina ([Tabela 61.1](#)) constituem um índice objetivo do grau de exposição e, em alguns casos, a determinação da quantidade de cádmio em tecido renal biopsiado pode ser útil.

O tratamento de intoxicação crônica pelo cádmio é pela remoção da exposição. O uso de agentes quelantes não é recomendado, pois a mobilização do cádmio pode causar lesão renal.

A fonte principal de exposição ao cádmio para a população em geral é a fumaça do tabaco, já que as concentrações de cádmio no sangue de fumantes são duas vezes maiores do que as de não fumantes.

Cobalto e cromo

Próteses metálicas estão sendo usadas em pacientes mais jovens e em um número crescente de próteses ortopédicas. Há uma preocupação se o cobalto e o cromo liberados dos próteses metal-metal podem resultar em intoxicação. Portanto, algumas agências como, por exemplo, a *UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)*, lançaram um guia, recomendando a medição da concentração de cobalto e cromo no sangue dos pacientes com algumas próteses, para identificar intoxicação potencial.

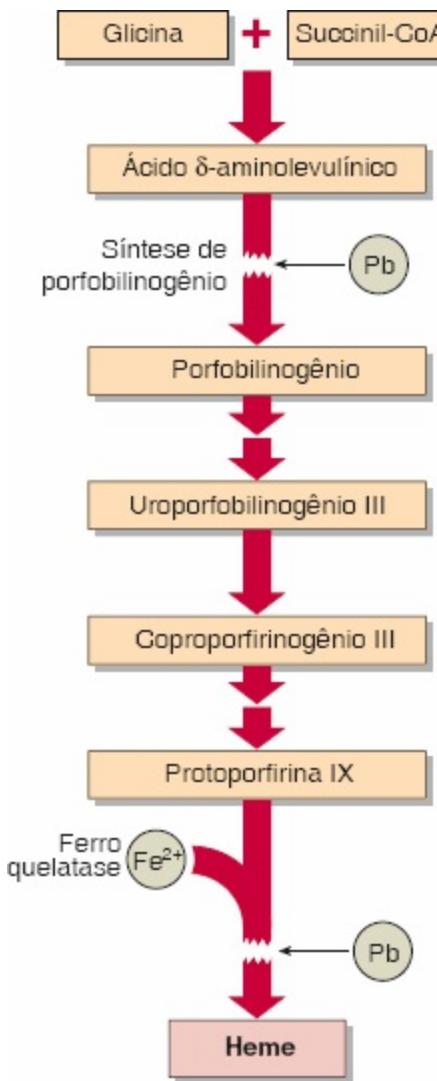


Fig 61.2 Efeitos do chumbo na síntese do grupo heme. O chumbo (Pb) inibe a porfobilinogênio sintase e a incorporação de Fe^{+3} ao grupo heme e, como consequência, ocorre aumento nas concentrações de ácido δ -aminolevulínico e coproporfirina na urina e protoporfirina nos eritrócitos.

Caso clínico 50

Uma jovem asiática de 12 anos de idade apareceu com náusea e vômito e sinais neurológicos não localizados. Ela estava usando cosméticos faciais coloridos e brilhantes comprados no exterior.

- Quais exames bioquímicos seriam apropriados? Comentário na p. 169.



Nota clínica

Frequentemente associada aos assassinos no passado, a intoxicação pelo arsênio pode ainda ser encontrada como uma doença industrial. As características são dor abdominal, dor de cabeça, confusão, neuropatia periférica e coma.

Intoxicação por metais

- Metais pesados são a causa insidiosa de doenças gastrintestinais, renais e neurológicas
- A medição das concentrações sanguíneos e urinários é usada no diagnóstico de intoxicação
- O tratamento da exposição aguda é com agentes quelantes.

62 Álcool

O uso abusivo de álcool (etanol) contribui de forma importante para a morbidade e a mortalidade e, seus efeitos no indivíduo e na sociedade superam os de outras substâncias. O álcool é uma droga sem receptores. Os mecanismos pelos quais ele exerce seus efeitos deletérios nas células e nos órgãos não são bem compreendidos, mas os efeitos estão resumidos na [Tabela 62.1](#).

Tabela 62.1 Efeitos do etanol no sistema de órgãos

Sistema	Condição	Efeito
SNC	Aguda Crônica Abstinência	Desorientação → coma Perda de memória, psicoses Convulsões, <i>delirium tremens</i>
Cardiovascular	Crônica	Cardiomiopatia
Musculatura esquelética	Crônica	Miopatias
Mucosa gástrica	Aguda Crônica	Irritação, gastrite Ulceração
Fígado	Crônica	Fígado gorduroso → cirrose, diminuição da tolerância à xenobióticos
Rim	Aguda	Diurese
Sangue	Crônica	Anemia, trombocitopenia
Testículos	Crônica	Impotência



Fig 62.1 Conteúdo de álcool de bebidas comuns.

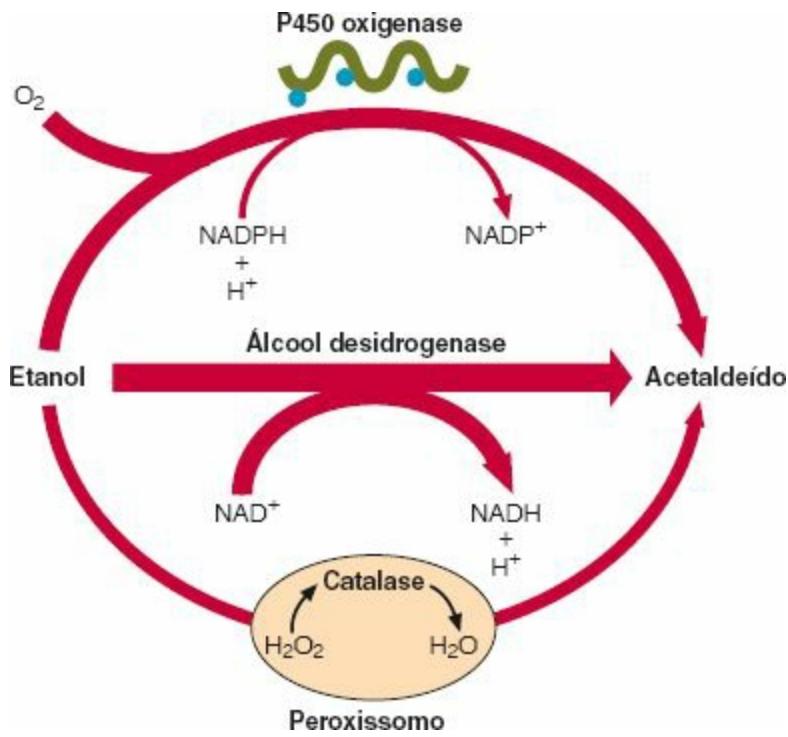


Fig 62.2 O metabolismo de etanol.

Por razões clínicas, o consumo de álcool é estimado em “unidades” arbitrárias – uma unidade representa 200-300 mmol de etanol. A quantidade de etanol de algumas bebidas comuns está mostrada na Figura 62.1. O limite legal para poder conduzir um veículo no Reino Unido é uma concentração sanguínea de 17,4 mmol/L (80 mg/dL).

Metabolismo de etanol

O etanol é metabolizado para acetaldeído, por duas vias principais (Fig 62.2). A via do álcool desidrogenase funciona quando a concentração de álcool no sangue está entre 1 a 5 mmol/L. Acima desse intervalo, a maior parte do etanol é metabolizada pelo citocromo P450 do sistema microssomal. Embora o produto final, em ambos os casos, seja o acetaldeído, os efeitos colaterais do P450 induzido podem ser significantes. O metabolismo e a excreção do etanol em um indivíduo normal de 70 kg estão mostrados na Figura 62.3.

Intoxicação aguda pelo álcool

Os efeitos do excesso de etanol podem ser divididos em suas categorias:

- efeitos relacionados diretamente à concentração sanguínea de álcool no momento, por exemplo, coma.
- efeitos causados pelos efeitos metabólicos da manutenção de altas

concentrações de etanol.

A contribuição relativa do etanol nos casos de coma, especialmente quando outras substâncias e/ou lesões craniais estão presentes, pode ser difícil de ser identificada. As determinações das concentrações sanguíneas de etanol são a melhor escolha. Quando não for possível determinar a concentração sanguínea de etanol, a medição da osmolalidade plasmática e o cálculo do hiato osmolal podem ajudar.

A recuperação de uma intoxicação aguda pelo álcool é geralmente rápida na ausência de insuficiência renal ou hepática e, essa recuperação é mais rápida ainda se o fluxo de sangue hepático e a oxigenação forem maximizadas. A taxa de eliminação do etanol é dose-dependente; em uma concentração de 100 mmol/L, a taxa de eliminação é de 10-15 mmol/hora. As concentrações de etanol em um grupo de alcoólatras crônicos, admitidos em coma com intoxicação aguda pelo álcool estão mostradas na [Figura 62.4](#).

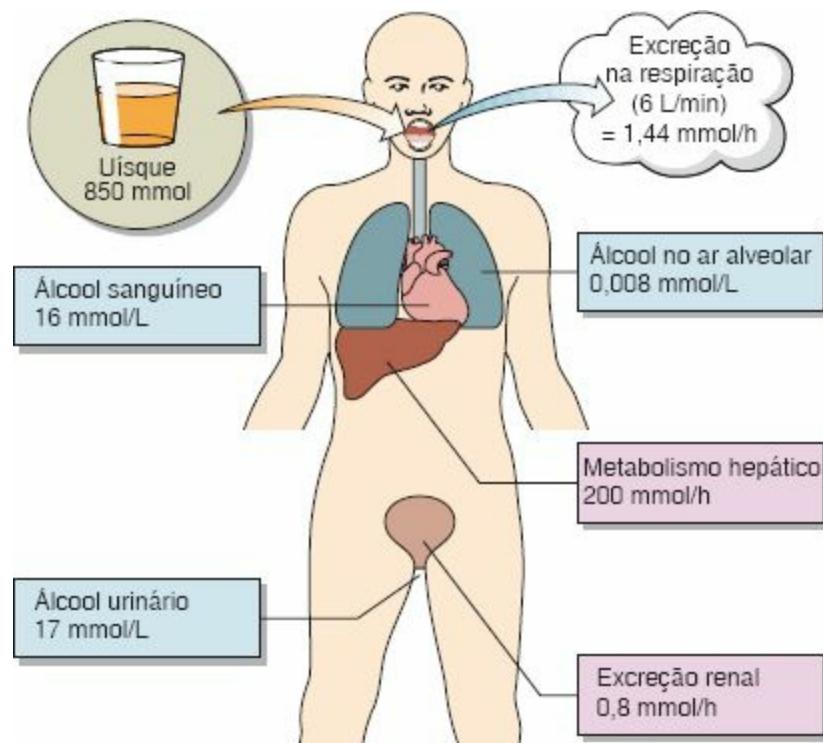


Fig 62.3 Metabolismo e excreção de álcool.

O álcool inibe a gliconeogênese, alguns pacientes são mais suscetíveis a uma hipoglicemia de 6 a 36 horas após a ingestão de álcool, especialmente se esses pacientes estiverem desnutridos ou em jejum. Um pequeno número desses pacientes desnutridos desenvolvem cetoacidose alcoólica.

Abuso crônico de álcool

Muitos dos efeitos do abuso crônico do álcool ocorrem por causa da toxicidade do acetaldeído e/ou falha de um ou mais dos muitos mecanismos homeostáticos e sintéticos no fígado. Um dos sinais mais precoces do abuso crônico de álcool é a hepatomegalia. A hepatomegalia é resultante do acúmulo de triglicerídeos, devido ao aumento de sua síntese, em decorrência da alta carga de carboidratos e redução na síntese de proteínas. A ingestão continuada de altas quantidades de etanol pode causar as seguintes sequelas:

- alteração na tolerância à glicose e diabetes melito
- hipertrigliceridemia
- cirrose hepática com diminuição da concentração sérica de albumina
- hipertensão portal com varizes esofágicas
- defeitos na coagulação
- cardiomiopatia
- neuropatia periférica
- Alta concentração sérica de triglicerídeos.
- Hiperuricemia.

Diagnóstico de abuso crônico de álcool

O abuso crônico de álcool pode ser muito difícil de ser detectado e ele é geralmente determinado a partir da história do paciente. Para que o diagnóstico seja mais objetivo, deve-se continuamente pesquisar por marcadores de abuso de álcool. Até o momento, ainda não há nenhum marcador altamente sensível e específico. Porém, vários componentes sanguíneos ficam alterados e, essas alterações podem indicar ingestão crônica álcool. Os mais frequentemente usados são:

- Aumento na concentração de GT. A concentração dessa enzima aumenta em até 80% nos consumidores de álcool. Essa concentração não é um indicador específico, já que é alta em todas as formas de doença hepática. Ainda ocorre aumento na concentração de GT devido a fármacos como a fenitoína e o fenobarbital.

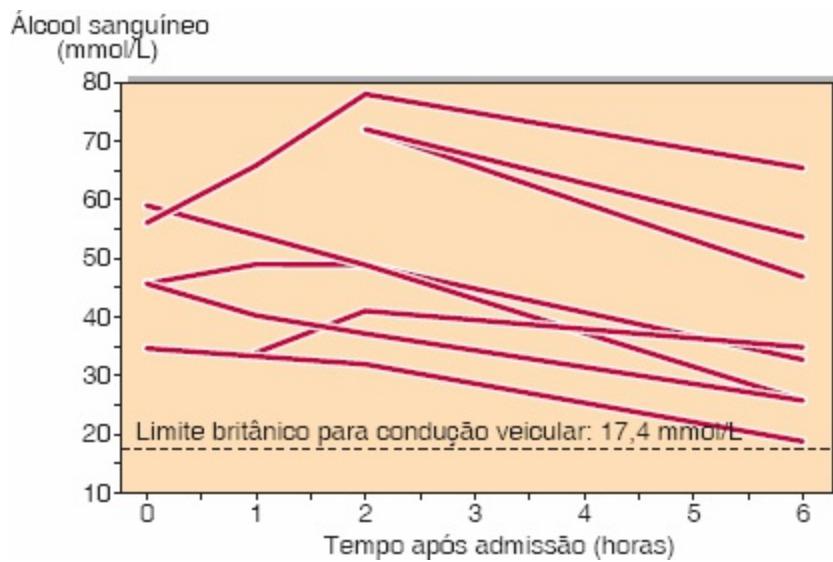


Fig 62.4 Concentrações de álcool em pacientes admitidos em coma.

Há vários outros marcadores potencialmente úteis, especialmente isoformas de transferrina que são deficientes em carboidratos ligados ao esqueleto proteico. Essa transferrina deficiente em carboidratos está presente em mais de 90% dos pacientes com abuso crônico de álcool. Esses ensaios ainda não estão amplamente disponíveis.

Quando o diagnóstico de abuso crônico de álcool é feito, esses marcadores são úteis para o monitoramento do comportamento, já que uma única “bebedeira” causará alterações. A determinação da concentração de GT é usada regularmente dessa forma.

O abuso crônico de álcool expõe o indivíduo ao aumento de risco de lesão por outras substâncias. Os alcoólatras crônicos têm maiores taxas de doenças relacionados ao fumo e são mais suscetíveis à intoxicação com substâncias hepatotóxicas. Eles também têm taxas diferentes de metabolismo de fármacos e é necessário cuidado quando esses pacientes são tratados com fármacos que são metabolizados pelo sistema do citocromo P450.

As taxas de admissão de doenças relacionadas ao álcool no hospital são altas e, portanto, deve-se sempre considerar o diagnóstico de abuso quando os exames iniciais são realizados (Fig 62.5).

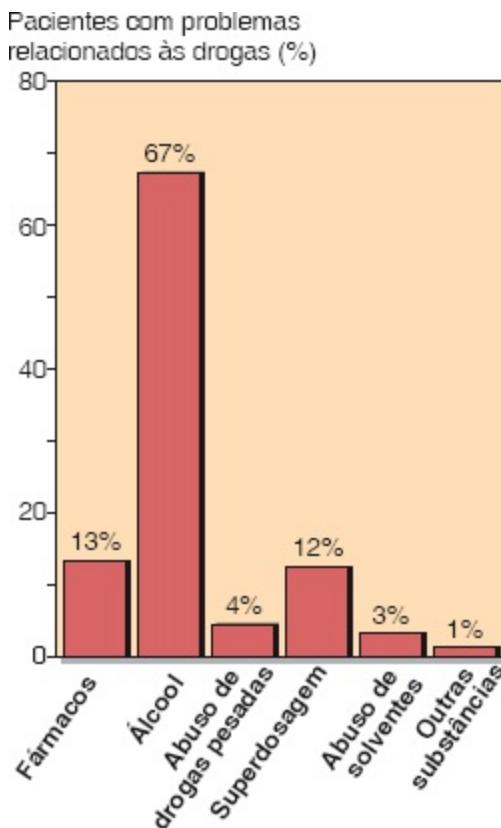


Fig 62.5 Admissões de problemas relacionados às drogas em um hospital do Reino Unido.

Caso clínico 51

Um jovem de 16 anos de idade, cuja epilepsia estava descontrolada, estava com uma alta concentração de γ GT de 82 U/L. Devido ao seu comportamento problemático, seus pais suspeitaram que ele estava consumindo álcool.

- Como o abuso de álcool poderia ser confirmado ou excluído?
- A concentração sérica de fosfatase alcalina desse rapaz era de 520 U/L. Esse resultado apoia um diagnóstico de doença hepática alcoólica? Comentário na p. 169.



Nota clínica

O metanol e o etilenoglicol (anticongelante) são ambos metabolizados pela enzima álcool desidrogenase até as formas de ácidos fórmico e oxálico, os quais são tóxicos. Para evitar esse metabolismo, o etanol é infundido em uma concentração de 20 mmol/L até os alcoóis, metanol e etilenoglicol, serem excretados inalterados. Os alcoólatras que consomem etanol e metanol se protegem contra os piores efeitos da intoxicação pelo metanol.

Álcool

- O abuso de etanol é um problema clínico comum.
- Osmolalidade sérica e hiato osmolal altos podem ser úteis no diagnóstico de intoxicação aguda por etanol.
- O abuso crônico de etanol pode ser difícil de ser detectado.
- A concentração sérica de γ GT tem valor prognóstico limitado para abuso de etanol, mas é útil para monitorar abstinência.
- Os efeitos do abuso crônico de álcool não se limitam ao fígado.

63 Coma

O paciente comatoso apresenta vários problemas para o médico, sendo alguns em relação ao diagnóstico inicial e outros durante o tratamento.

A profundidade do coma pode ser definida após exame clínico, usando uma escala tal como a mostrada na [Figura 63.1](#). Essa escala ajuda aos médicos a estabelecerem a gravidade do coma e a monitorarem as alterações. A obtenção de um diagnóstico correto é fundamental. Para esse fim, a informação mais valiosa é geralmente obtida a partir da história clínica, mas frequentemente uma história confiável não está disponível.

A permeabilidade das vias aéreas, a pressão sanguínea, a temperatura, o reflexo pupilar e a concentração sanguínea de glicose precisam ser monitorados repetidamente e, no momento da hospitalização, deve-se realizar uma busca por evidência de trauma ou marcas de agulhas. O histórico detalhado e um exame físico fornecerão o diagnóstico correto em mais de 90% dos casos. Outros exames bioquímicos podem ajudar no diagnóstico ou no contínuo monitoramento dos pacientes comatosos.

Diagnóstico diferencial do coma

Uma anamnese útil no diagnóstico de pacientes inconscientes é mostrada na [Figura 63.2](#). Porém, dentro de cada uma dessas categorias descritas há muitas causas possíveis. As primeiras prioridades no tratamento de um paciente inconsciente são garantir que as vias aéreas fiquem desimpedidas e que a respiração e a circulação funcionem satisfatoriamente.

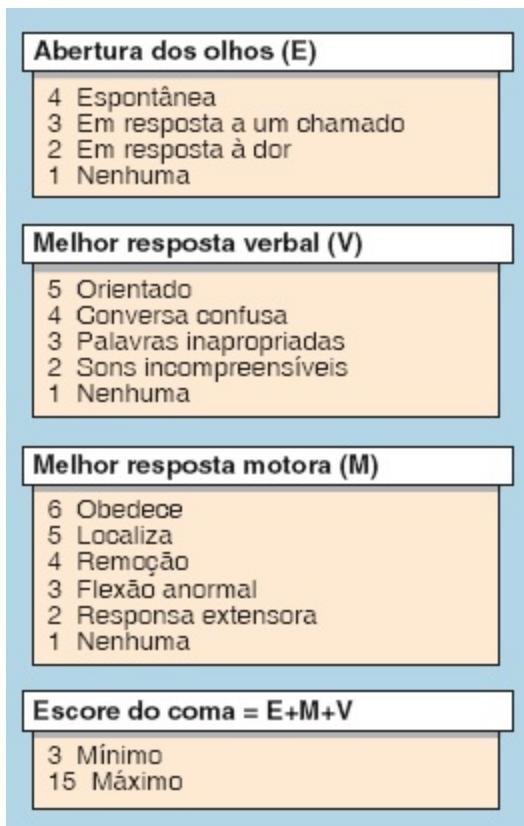


Fig 63.1 A Escala de Coma de Glasgow.

Acidente vascular cerebral

Quando se suspeita de que o coma ocorreu devido a um acidente vascular cerebral, o exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) pode mostrar a presença de sangue e ajudará a diferenciar uma hemorragia subaracnóidea de uma isquemia cerebral (p. 130). Quando disponíveis, realizam-se exames de imagem com tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

Causas infecciosas

Meningite (bacteriana ou viral) e encefalite (viral) podem, ambos, levar ao coma. A meningite meningocócica tem uma alta mortalidade, especialmente em crianças. O diagnóstico é de grande importância e as amostras de LCR devem ser obtidas *antes* do início da administração de antibióticos (Fig. 63.3). Os achados mais comuns são:

- Na meningite bacteriana, as concentrações de proteínas do LCR estão altas, enquanto a concentração de glicose é baixa ou ausente. Há leucocitose, provavelmente visível como uma turbidez em casos graves.
- Na meningite viral, a concentração de glicose é normal ou somente um pouco abaixo do normal e a concentração de proteína pode ser normal.

Causas metabólicas

O cérebro é agudamente sensível à falha na homeostase metabólica, e há uma ampla gama de distúrbios que podem causar desorientação e, posteriormente, coma. Muitos desses casos podem ser rapidamente corrigidos através de tratamento e, portanto, seu diagnóstico precoce é obrigatório. As formas mais comuns são mostradas na [Figura 63.2](#).

Comas hipoglicêmicos e hiperglicêmicos devem sempre ser considerados. O diagnóstico é através da medição da concentração sanguínea de glicose, o que deve ser feito na hospitalização. A glicose pode ser seguramente administrada a qualquer diabético em coma, fora do hospital, mas a insulina não dever ser administrada até a confirmação de hiperglicemia. Mais de 99% dos episódios hipoglicêmicos nos serviços de emergência ocorrem em pacientes com diabetes melito conhecido.

Fármacos e toxinas

Uma ampla variedade de fármacos e toxinas pode causar coma se ingerida em uma dose suficiente. Em alguns poucos casos há sinais clínicos específicos. As exceções são as pupilas contraídas da intoxicação por opiatos, para o qual, aliás, o antagonista naloxona é efetivo na recuperação da consciência e no estrabismo divergente ([Fig. 63.4](#)), associado à superdosagem de antidepressivos tricíclicos. Em muitos casos de coma induzido por fármaco ou toxina, uma terapia conservadora é tudo que é necessário para a manutenção das funções vitais até que a substância seja eliminada pelo metabolismo e excreção. A melhor amostra para análise diagnóstica é a urina. Quando há suspeita de coma induzido por fármacos como, por exemplo, a fenitoína ou a teofilina, suas concentrações plasmáticas devem ser sempre medidas no momento da hospitalização e posteriormente, até que caiam em concentrações terapêuticas (pp. 118-119).

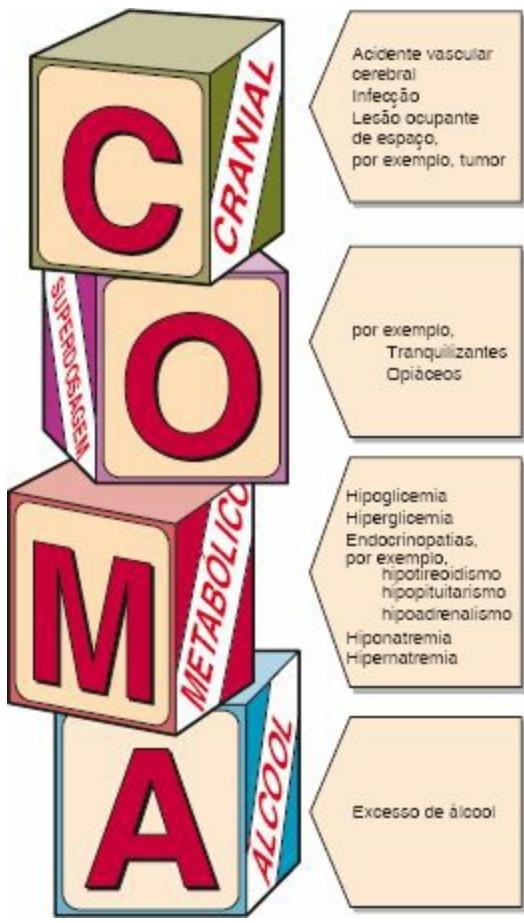


Fig 63.2 **Diagnóstico diferencial de um paciente comatoso.**

Álcool

O álcool é uma causa comum de coma em todas as idades. A profundidade e a duração do coma estão associadas à quantidade de álcool ingerido e isso ainda varia amplamente entre os pacientes. O coma alcoólico pode estar associado a lesões cardíacas, hipotermia e à presença de outras substâncias com as quais sua ação pode ser aditiva. Na maioria dos casos, o coma causado pelo álcool regide relativamente rápido, sendo exceção na vigência de uma insuficiência hepática. Em casos nos quais a concentração sanguínea de álcool excede 80 mmol/L (aproximadamente 5 vezes o limite legal para condução de veículos no Reino Unido), pode ser necessária a realização de uma hemodiálise. O fato de que o álcool pode ser detectado na respiração não é suficiente para o diagnóstico e deve-se realizar um exame clínico completo em todos os casos de coma alcoólico. Na vigência de acidose, deve-se suspeitar também de intoxicação por metanol ou etilenoglicol.

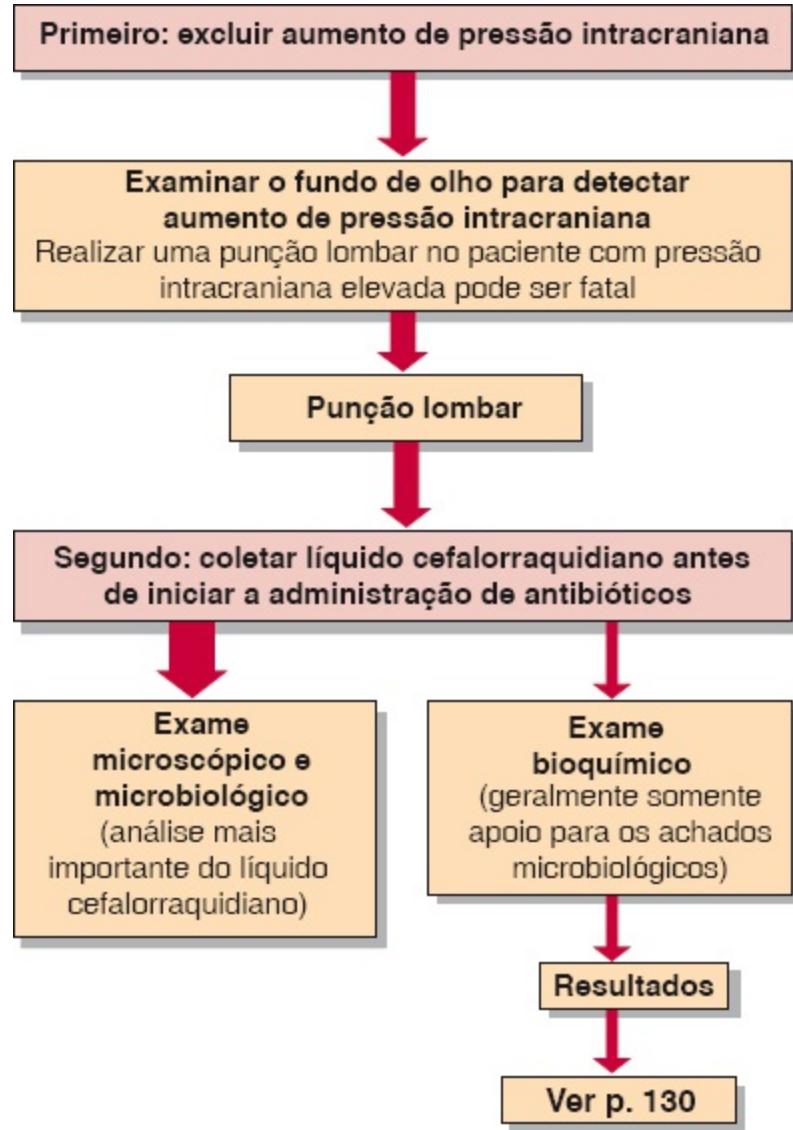


Fig 63.3 Exame do líquido cefalorraquidiano.

Intoxicação por monóxido de carbono

A intoxicação por monóxido de carbono é responsável por um grande número de mortes no Reino Unido cada ano. O coma pode ocorrer com uma concentração de carboxiemoglobina acima de 30% da hemoglobina. A intoxicação por monóxido de carbono pode ser insidiosa, devido a um aquecedor quebrado ou ventilação ruim e, sua suspeita pode ser indicada por cefaleias e confusão. O tratamento com oxigênio restaura a oxiemoglobina. Essa é uma forma perigosa de intoxicação, que requer um seguimento cuidadoso.



Fig 63.4 **Estrabismo divergente.**

Coma hepático

Insuficiência hepática aguda ou crônica pode resultar em coma. Isso ocorre devido à perda de capacidade do fígado em remover neurotoxinas do sangue como, por exemplo, amônia.

Morte cerebral

O diagnóstico de morte cerebral é feito através dos critérios mostrados na [Tabela 63.1](#), incluindo a análise de gases no sangue arterial. No caso de administração ao paciente de fármacos sedativos mensuráveis (p. ex., em uma UTI), deve-se confirmar a presença desses fármacos através de exames bioquímicos.

Tabela 63.1 **Critérios para confirmação de morte cerebral**

TODOS OS REFLEXOS DO TRONCO CEREBRAL ESTÃO AUSENTES

- As pupilas estão fixas e não reagem à luz
- Os reflexos da córnea estão ausentes
- Os reflexos vestíbulo-oculares estão ausentes – não há movimento ocular após a injeção de 20 mL de água gelada em cada meato acústico externo
- Não há respostas motoras a estímulos no nervo craniano
- Não há reflexo de tosse e nenhuma resposta ao cateter de sucção na traqueia.
- Não ocorre nenhum movimento respiratório quando o paciente é desconectado do ventilador em um tempo suficiente para permitir com que a tensão de dióxido de carbono aumente para valores acima do limite de estimulação da respiração (PCO_2 deve alcançar 6,7 kPa)

O diagnóstico de morte cerebral deve ser feito por dois médicos experientes. Os exames são geralmente repetidos após um intervalo de 6 a 24 horas, dependendo das circunstâncias clínicas, antes que a morte cerebral seja finalmente confirmada.

Caso clínico 52

Um diabético dependente de insulina, de 20 anos de idade foi encontrado inconsciente ao lado de sua bicicleta. Uma hora antes, havia saído de uma festa em que ingeriu bebida

alcoólica. Ele foi levado ao serviço de emergência.

- Quais exames e intervenções seriam apropriados nesse caso? *Comentário na p. 169*



Nota clínica

O coma associado ao acidente vascular cerebral tem um surgimento abrupto e origina (na maioria dos casos) sinais unilaterais. O coma induzido por causas metabólicas ou tóxicas, geralmente afeta todas as partes do corpo igualmente e se desenvolve ao longo de um período de tempo.

Coma

- A primeira prioridade é garantir que as vias aéreas estejam desobstruídas e que a respiração e a circulação estejam funcionando satisfatoriamente.
- Deve-se sempre realizar uma busca por sinais de lateralização neurológica, como evidências de um acidente vascular cerebral.
- A hipoglicemia no paciente diabético conhecido é a causa metabólica mais comum de coma.
- Uma alta porcentagem de pacientes em coma de qualquer etiologia tem o álcool como um fator de complicaçāo.

64 Ascites e líquido pleural

Ascites

Diagnóstico

Ascite é o líquido presente na cavidade peritoneal. Esse líquido geralmente pode ser detectado por exame clínico (Fig. 64.1). As análises laboratoriais do líquido ascítico podem fornecer respostas para importantes questões clínicas como, por exemplo, saber como sua composição varia dependendo da causa subjacente.

Transudato ou exsudato?

Tradicionalmente, as ascites são classificadas com base na concentração proteica do líquido acumulado. A concentração proteica é menor nos transudatos do que nos exsudatos. A maior parte dos limites estão entre 20 e 30 g/L. As causas inflamatórias das ascites, como, por exemplo, câncer ou infecção, são geralmente associadas aos exsudatos, enquanto os transudatos apresentam pressão oncótica do plasma reduzida, ou aumento na pressão hidrostática do plasma. Porém, a concentração total de proteínas não é sempre confiável e a comparação entre as concentrações sérica e ascítica de albumina pode ser mais informativa clinicamente.

Gradiente de albumina soro-ascite

O gradiente de albumina soro-ascite (SAAG) é definido como a concentração sérica de albumina menos a concentração de albumina no líquido ascítico. O SAAG se correlaciona diretamente com a pressão portal. Os pacientes com um SAAG elevado (definido como igual ou maior do que 11 g/L) têm hipertensão portal, enquanto os pacientes com um SAAG baixo (< 11 g/L) não (Tabela 64.1).

Por vezes, as causas das ascites, que são normalmente associadas ao baixo gradiente, ocorrem em pacientes com hipertensão portal, caso em que o gradiente é elevado. Nessas situações, análises adicionais podem ajudar no diagnóstico diferencial. Por exemplo, alterações de pH, lactato, glicose e/ou lactato desidrogenase (LDH) podem indicar um processo inflamatório; aumento da concentração de linfócitos no líquido ascítico indica tuberculose, linfomas ou infecções fúngicas do peritônio; e células cancerosas são encontradas em quase todos os pacientes com carcinomatose peritoneal (quando o tumor envolve diretamente o peritônio).



Fig 64.1 **Edema abdominal na ascite.** Reproduzido com permissão de Hayes PC, Simpson KJ, Gastroenterology and Liver Disease. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995.

Peritonite

Os pacientes cirróticos com ascites são suscetíveis ao desenvolvimento de peritonite, geralmente sem um foco óbvio de infecção (chamado de peritonite bacteriana espontânea ou SBP). Fontes identificáveis de infecção menos comuns como, por exemplo, uma víscera perfurada ou um abscesso intra-abdominal, são as responsáveis (infecção secundária). Os exames laboratoriais podem ajudar nas três formas. Primeiro, esses exames podem ser usados para prever quem desenvolverá SBP. Segundo, eles podem permitir a rápida detecção de infecção. Terceiro, os exames laboratoriais podem ajudar na diferenciação de SBP de infecção secundária.

Predição

Baixa concentração proteica no líquido ascítico predispõe os pacientes à SBP; a habilidade dos macrófagos em eliminar bactérias desaparece abaixo de uma concentração proteica total de 10 g/L. Além disso, alta concentração de bilirrubina ou baixa contagem de plaquetas identifica indivíduos com alto risco de SBP.

Detecção precoce

Para a detecção precoce de peritonite, a contagem de neutrófilos no líquido ascítico é o melhor exame. Isso é facilmente obtido através da realização de um hemograma completo e diferencial na amostra de líquido ascítico. É recomendado que os pacientes com uma alta contagem de neutrófilos no líquido ascítico ($> 0,5 \times 10^9/L$) sejam tratados como se tivessem SBP.

SBP ou infecção secundária?

A peritonite secundária tende a ser mais grave do que a SBP, provavelmente

devido à carga bacteriana mais pesada. Essa gravidade se reflete na bioquímica do líquido ascítico ([Tabela 64.2](#)). Bactérias e neutrófilos consomem glicose através de metabolismo anaeróbico, que resulta na produção de lactato que, por sua vez, correlaciona-se inversamente ao valor de pH. A lise de neutrófilos estimulados resulta na liberação de LDH e outras proteínas celulares, com um consequente aumento na concentração proteica total no líquido ascítico.

Ascite maligna

Células cancerosas no líquido ascítico indicam a presença de câncer, embora nem todos os pacientes com ascite maligna tenham citologia positiva. Quase todos os pacientes com carcinomatose peritoneal tem citologia positiva, em contraste aos pacientes que desenvolvem ascite relacionada a um câncer em associação com tumores hepáticos, primários ou secundários. A pesquisa por marcadores tumorais no líquido ascítico raramente fornece informação adicional acima ou abaixo do que se pode obter por medições dos mesmos marcadores tumorais no soro.

Tabela 64.1 Gradiente de albumina soro-ascite

Grande (>11 g/L)	Pequeno (<11 g/L)
Doença hepática crônica (cirrose)	Carcinomatose peritoneal
Doença veno-oclusiva	Redução da pressão oncótica do plasma (p. ex., síndrome nefrótica)
Metástases massivas no fígado	Peritonite secundário
Insuficiência cardíaca congestiva	Peritonite tuberculosa
Peritonite bacteriana espontânea	

Tabela 64.2 Peritonite bacteriana espontânea comparada à infecção secundária

Parâmetro no líquido ascítico	Peritonite bacteriana espontânea	Secundária
Glicose (mmol/L)	>2,8	<2,8
Lactato desidrogenase	< limite superior do intervalo de referência	>limite superior do intervalo de referência
Proteína total (g/L)	< 10	>10

Tabela 64.3 Critérios modificados de Light para a identificação de um exsudato

O líquido pleural é classificado em exsudato se qualquer um dos seguintes critérios forem verificados:

- Proporção entre a concentração de proteína total, medida no líquido pleural e concentração de proteínas total, medida no soro maior do que 0,5.
- Atividade da lactato desidrogenase (LDH) no líquido pleural maior do que dois terços do limite superior do intervalo de referência no soro.
- Proporção entre a concentração de LDH, medida no líquido pleural e a concentração de LDH medida no soro maior que 0,6.

Líquido pleural

Diagnóstico

O líquido pleural é o líquido encontrado nas cavidades pleurais entre as vísceras e a pleura parietal (geralmente menos de 10 mL).

As derrames pleurais geralmente podem ser detectadas por exame clínico do tórax (por exemplo através da determinação do frêmito toracovocal) ou por raios-X. Assim como ocorre nas ascites, a composição varia de acordo com a causa.

Transudato ou exsudato?

Os médicos geralmente solicitam a realização da análise do líquido pleural porque querem saber o que está causando o derrame. Em alguns casos, suspeita-se de uma causa específica mas, com uma frequência muito maior, a questão é colocada em termos mais gerais como, por exemplo, descobrir se o derrame é um transudato ou um exsudato. A hipótese subjacente é que o líquido formado por exsudação de uma pleura inflamada ou com infiltração tumoral tem, provavelmente, uma concentração proteica alta, enquanto o líquido formado por uma transudação da pleura normal devido a um desequilíbrio nas forças hidrostática e oncótica tem, provavelmente, uma baixa concentração proteica; em termos gerais, os exsudatos têm maiores chances de serem reflexos de uma patologia local e, exames mais detalhados devem ser realizados por esse motivo. Os critérios estabelecidos por Light *et al.*, em 1982, depois modificados, continuam a ser aplicados amplamente na classificação dos líquidos pleurais em exsudatos ou transudatos. Esses critérios estão mostrados na [Tabela 64.3](#).

A aplicação dos critérios de Light na rotina, por vezes, resulta na classificação errônea de transudatos como exsudatos. Por essa razão, marcadores alternativos têm sido investigados, como, por exemplo, a concentração de colesterol no líquido pleural. Porém, não existe um único exame, ou combinação de exames, que seja claramente melhor que os critérios modificados de Light. Além disso, as análises das proteínas no líquido pleural e da LDH somente produzem, geralmente, a mesma categorização dos derrames pleurais produzidas pelos critérios de Light. Portanto, nem sempre faz-se necessária uma amostra de sangue.

É um empiema?

A infecção da cavidade pleural geralmente ocorre em associação com pneumonia bacteriana e se manifesta inicialmente como um derrame pleural exsudativo. Se essa infecção não regredir, ela pode se tornar purulenta (daí o nome empiema). O empiema é resistente à antibioticoterapia e, com frequência, ele é somente

passível à drenagem cirúrgica. Portanto, quando o líquido pleural está muito purulento ou turvo, a inserção de um dreno torácico é claramente indicada. Se a ocorrência de um empiema não estiver clara, exames bioquímicos podem ser úteis, da mesma forma que eles o são para distinguir uma SBP de uma infecção secundária – bactérias e neutrófilos no líquido pleural consomem glicose através de metabolismo anaeróbico, que aumenta devido à carga mais pesada de bactérias. Isso resulta na produção de lactato, que se correlaciona inversamente ao valor de pH. Um pH do líquido pleural menor do que 7,2 é um preditor muito útil de empiema.

Outras questões

- *Derrames pleurais malignos.* Assim como com a ascites, células cancerosas no líquido pleural indicam presença de câncer, embora somente 70% dos pacientes com derrames malignos tenham citologia positiva. Raramente, indica-se a pesquisa por marcadores tumorais no líquido pleural. Isso ocorre, pelo menos parcialmente, por causa da utilidade de outras modalidades de exames no diagnóstico de câncer como, por exemplo, exames de imagem.
- *É quilo?* O quilo é um fluido encontrado nos vasos linfáticos intestinais durante a absorção de alimento no período pós-prandial. O quilotórax é um fluido linfático (quilo ou linfa) presente na cavidade pleural; geralmente o quilotórax é resultante de um vazamento ou ruptura do ducto torácico ou de uma de suas divisões. Não há um único marcador para o quilo, embora os quilomícrons sejam relativamente específicos, exceto no período pós-prandial. A concentração de triglicerídeos é mais facilmente determinada do que a concentração de quilomícrons e, portanto, é a mais amplamente utilizada.

Glicose no líquido pleural

Por razões que não estão completamente claras, os derrames pleurais em pacientes com artrite reumatoide têm, caracteristicamente, concentração muito baixa de glicose; as explicações que são geralmente fornecidas – consumo de glicose pelas células inflamatórias e outras células ou permeabilidade pleural à glicose alterada – não são muito convincentes, já que as concentrações são relativamente normais em outros distúrbios dos tecidos conectivos, como no lúpus sistêmico eritematoso. As concentrações de glicose ficam, por vezes, baixas em outras condições, tais como empiema, câncer e tuberculose, mas essas não são úteis para fins diagnósticos devido à sua grande variação.

Ascites e líquido pleural

- O gradiente de albumina soro-ascite se correlaciona diretamente à pressão portal; um gradiente grande indica hipertensão portal.
- A contagem de neutrófilos no líquido ascítico é o melhor exame para a detecção precoce de peritonite.
- Citologia positiva (incluindo células cancerosas no líquido ascítico) indica a presença de câncer, mas uma citologia negativa não o exclui.
- Os critérios modificados de Light são amplamente utilizados para a classificação dos líquidos pleurais em transudatos ou exsudatos.
- Líquido pleural com pH baixo é indicativo da presença de empiema.

65 Líquido cefalorraquidiano e outros fluidos corporais

Líquido cefalorraquidiano

O líquido cefalorraquidiano (LCR) é produzido pelos plexos coroides, parcialmente por ultrafiltração e parcialmente por secreção, e preenche e circula pelos ventrículos e medula espinal. Comparado ao plasma, o LCR tem uma concentração proteica menor, assim como as concentrações de componentes que se ligam às proteínas. A composição de eletrólitos do LCR é semelhante, mas distinta da composição do plasma (mais cloro e menos potássio e cálcio). Infecção ou presença de sangue no LCR altera sua composição e isso garante a base para a análise bioquímica do LCR no diagnóstico de hemorragia subaracnoidea (HSA) e meningite.

Punção lombar

A punção lombar (PL) é o procedimento realizado para a obtenção de uma amostra de LCR. Se sinais de aumento de pressão intracraniana tais como hipertensão, braquicardia e papiledema estiverem presentes, então não se deve realizar uma PL.

Ao coletar LCR em infecção suspeita como, por exemplo, em uma meningite, prioriza-se a realização de um exame microbiológico. Se há suspeita de hemorragia subaracnoide, a coleta separada de várias amostras pode ser útil. Essas amostras são igualmente contaminadas com sangue na HAS, mas essa contaminação diminui progressivamente se o sangue no LCR resultar de lesão a um vaso sanguíneo durante o procedimento de PL.

Hemorragia subaracnóidea

A hemorragia no espaço subaracnóideo é frequentemente resultante da ruptura de um aneurisma em uma ou mais artérias localizadas dentro do espaço. O paciente queixa-se tipicamente de uma forte cefaleia de surgimento abrupto, associada a vômito e a um nível reduzido de consciência. O diagnóstico é realizado por exames de imagem, principalmente tomografia computadorizada e ressonância magnética. Porém, na presença de uma forte suspeita clínica, o resultado negativo de um exame de imagem não descarta uma hemorragia subaracnóidea. Nesses casos, a PL deve ser realizada exceto se o paciente apresentar sinais de aumento de pressão intracraniana.

Xantocromia

Xantocromia significa, simplesmente, coloração amarelada do LCR. Essa coloração é resultado da presença de bilirrubina derivada dos eritrócitos que sofrem lise *in vivo*. A lise *in vitro* dos eritrócitos como, por exemplo, em uma PL traumática, produz somente oxiemoglobina e não bilirrubina. Essa coloração pode ser detectada por inspeção visual mas, como esse método não é confiável, deve ser realizada uma espectrofotometria de varredura. Esse método envolve a medição da absorbância da amostra de LCR em diferentes comprimentos de onda; os pigmentos sanguíneos têm picos de absorbância característicos.

Meningite

A meningite é uma inflamação das meninges que revestem o sistema nervoso central (SNC). A meningite bacteriana se apresenta de forma aguda e é uma emergência médica.

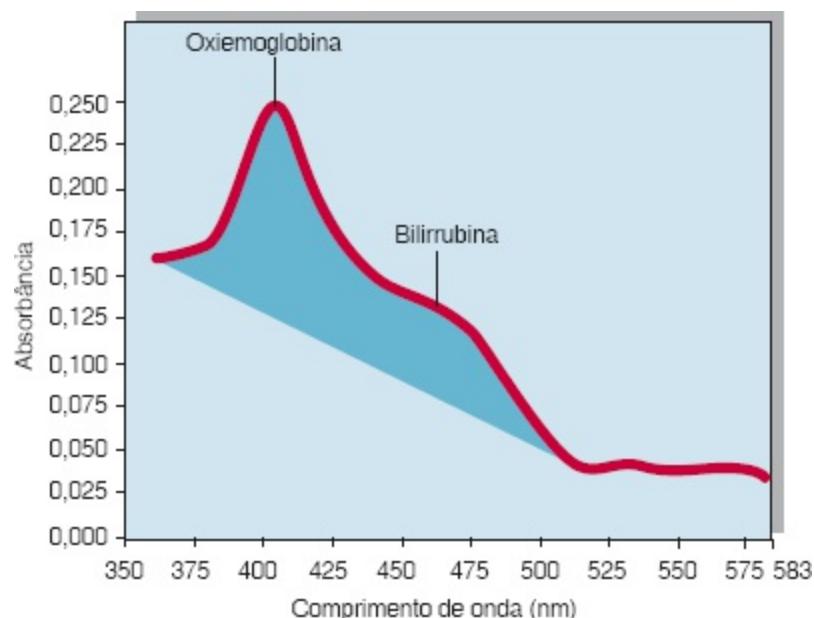


Fig 65.1 Espectro de absorbância do LCR na hemorragia subaracnóidea.

Tabela 65.1 Parâmetros do LCR em condições normais e doenças comuns

	Normal	Hemorragia subaracnóidea	Meningite bacteriana aguda	Meningite viral	Meningite tuberculosa	Esclerose múltipla
Pressão	50-180 mm de água	Aumentada	Normal/Diminuída	Normal	Normal/Aumentada	Normal
Cor	Transparente	Cor de sangue; xantocrônica	Turva	Transparente	Transparente/turva	Transparente
Contagem de hemácias	0-4/mm ³	Elevada	Normal	Normal	Normal	Normal

Contagem de leucócitos	0–4/mm ³	Normal/levemente elevada	1.000–5.000 polimorfonucleares	10–2.000 linfócitos	50–5.000 linfócitos	0–50 linfócitos
Glicose	>60% da concentração sanguínea	Normal	Reduzida	Normal	Reduzida	Normal
Proteína	<0,45 g/L	Elevada	Elevada	Normal/elevada	Elevada	Normal/elevada
Microbiologia	Estéril	Estéril	Organismos em coloração de Gram e/ou em cultura	Estéril/vírus detectado	Coloração de Ziehl-Neelsen ou cultura de tuberculose positiva	Estéril
Bandas oligoclonais	Negativa	Negativa	Pode ser positiva	Pode ser positiva	Pode ser positiva	Geralmente positiva

Tabela retirada de Haslett C et al., *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2002.

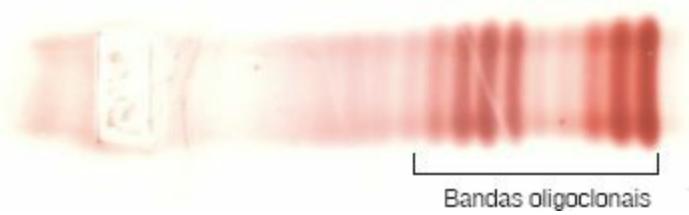


Fig 65.2 **Bandas oligoclonais no LCR.**

A bioquímica do LCR tende a refletir a natureza do organismo infectante (Tabela 65.1), mas isso é mais uma característica do que um diagnóstico. As análises microbiológicas devem ser sempre prioridade. Para uma correta interpretação da concentração relativa de, por exemplo, glicose no LCR, é importante coletar amostra de sangue para comparação.

Doenças metabólicas hereditárias

A análise do LCR pode ser útil no diagnóstico de muitas doenças metabólicas hereditárias. Por exemplo, uma alta concentração de lactato no LCR pode ser observada nos erros inatos do metabolismo que afetam a cadeia respiratória, mesmo quando a concentração plasmática de lactato está normal ou um pouco alta. Isso pode indicar uma especificidade tecidual das proteínas da cadeia transportadora de elétrons, ou uma alta demanda energética (e produção de lactato) do cérebro. As concentrações de piruvato no LCR também são altas, nessas condições. A análise da concentração de aminoácidos do LCR pode, similarmente, ser útil no diagnóstico de várias doenças hereditárias do metabolismo de aminoácidos; por vezes, esses exames são realizados em crianças com convulsões inexplicadas, mas isso é raro.

Outras condições

A análise do LCR pode ser útil na avaliação de uma variedade de condições não agudas mas, como ocorre com a meningite, os achados são raramente diagnósticos. Concentrações proteicas muito elevadas no LCR podem ocorrer quando há interrupção da circulação do LCR, causada por tumores espinais, por exemplo; os mecanismos incluem aumento na permeabilidade capilar às proteínas plasmáticas e reabsorção de LCR por causa de estase. O aumento na permeabilidade capilar é melhor revelada por eletroforese do LCR; as proteínas plasmáticas com alto peso molecular, que não são encontradas normalmente no LCR, podem ser prontamente identificadas. Esse padrão inespecífico é encontrado em muitas condições infecciosas/inflamatórias, envolvendo o SNC.

A eletroforese do LCR também pode revelar a presença de bandas oligoclonais ([Fig. 65.2](#)). Se essas bandas estiverem ausentes no soro, elas indicam síntese local (p. ex., no SNC) de imunoglobulinas. Noventa por cento dos pacientes com esclerose múltipla (EM) têm essas bandas, mas essas não são específicas para essa condição. Portanto, a ausência dessas bandas nos casos de suspeita de EM é mais diagnosticamente útil do que sua presença.

Demência

Atualmente não há marcadores bioquímicos que atendam aos critérios que permitiriam uma distinção confiável da Doença de Alzheimer de outras demências (p. ex., demência vascular), embora haja muitos candidatos. O mais promissor é a proporção entre a forma fosforilada da proteína tau (veja adiante) e a proteína conhecida como peptídeo beta-amiloide 42. Recentemente, pesquisadores afirmaram a descoberta de um “fenótipo do Alzheimer” com base nas concentrações plasmáticas de proteínas envolvidas na comunicação intercelular. Embora promissor, esse achado precisa ser replicado em larga escala.

Identificação de fluidos corporais

Líquido cefalorraquidiano

Frequentemente, os clínicos solicitam aos laboratórios a identificação de amostras de líquido coletados de pacientes com rinorreia ou otorreia. Esse procedimento é, por vezes, necessário após uma cirurgia nasal ou auricular quando torna-se importante identificar o líquido como LCR ou não. A presença da proteína tau na amostra indica se o líquido é de fato LCR. Essa proteína é uma isoforma da β -transferrina que é específica do LCR.

Urina

A urina é frequentemente suspeita de ser um contaminante de líquido drenado. A contaminação pode ser geralmente detectada facilmente pela medição da concentração de ureia e/ou creatinina no soro, na urina e na amostra de líquido sob consideração; as concentrações urinárias de ureia e creatinina excedem as concentrações séricas.

Quilo

O quilo é o líquido encontrado nos vasos linfáticos intestinais durante a absorção pós-prandial dos alimentos. Ele parece leite por causa da presença de gorduras. Os vasos linfáticos intestinais drenam o quilo para o ducto torácico e, daí, para os sistema venoso. Ocasionalmente, suspeita-se da presença de quilo nas cavidades torácica e abdominal (conhecidos como quilotórax e ascite quilosa, respectivamente) devido, por exemplo, a um vazamento do ducto torácico. Embora não haja um único marcador de quilo, medições das concentrações de triglycerídeos podem ser úteis. Concentrações significativamente maiores no líquido suspeito do que no soro em jejum são sugestivas.

Outros fluidos

A identificação laboratorial de outros fluidos corporais não é geralmente realizada. Em alguns casos como, por exemplo, em ascites e líquido pleural, não há um único marcador e a identificação raramente é um problema. Outros fluidos como, por exemplo, bile, são identificáveis por inspeção visual. Ocasionalmente, um exame laboratorial pode ser útil para distinguir líquido amniótico de urina materna ou líquido vaginal (no contexto de uma suspeita de ruptura prematura das membranas fetais). Embora a determinação da concentração de fibronectina fetal seja relativamente específica, esse exame não está amplamente disponível e o diagnóstico do trabalho de parto geralmente pode ser feito de outras formas.



Nota clínica

O efeito colateral mais comum na remoção de LCR, através de punção lombar, é cefaleia, que ocorre em até 30% dos adultos e em até 40% das crianças.

Líquido cefalorraquidiano e outros fluidos corporais

- A análise do LCR pode ser útil em várias condições, mas somente a realização de análises bioquímicas é raramente diagnóstica.

- Ao coletar LCR em uma suspeita de infecção como, por exemplo, meningite, prioriza-se a realização de exames microbiológicos em detrimento dos exames bioquímicos.
- A ocorrência de xantocromia no LCR pode ser resultado da presença de bilirrubina advinda da lise de eritrócitos.
- A eletroforese do LCR pode revelar a presença de bandas oligoclonais que são comumente encontradas em pacientes com EM.
- Análises bioquímicas de outros fluidos corporais podem ser úteis na sua identificação.

66 Metabolismo das lipoproteínas

As lipoproteínas evoluíram para resolver o problema do transporte de gorduras no corpo em um ambiente aquoso como o do plasma. Uma lipoproteína é uma estrutura esférica complexa que tem um núcleo hidrofóbico envolvido em um revestimento hidrofilico (Fig. 66.1). O núcleo contém triglycerídeos e ésteres de colesterol, enquanto a superfície contém fosfolipídeos, colesterol livre e proteínas – a apolipoproteína (Tabela 66.1). O colesterol é um componente essencial para todas as membranas celulares e é precursor dos hormônios esteroides e da biossíntese de ácidos biliares. Os triglycerídeos são centrais para armazenamento e transporte de energia dentro do corpo.

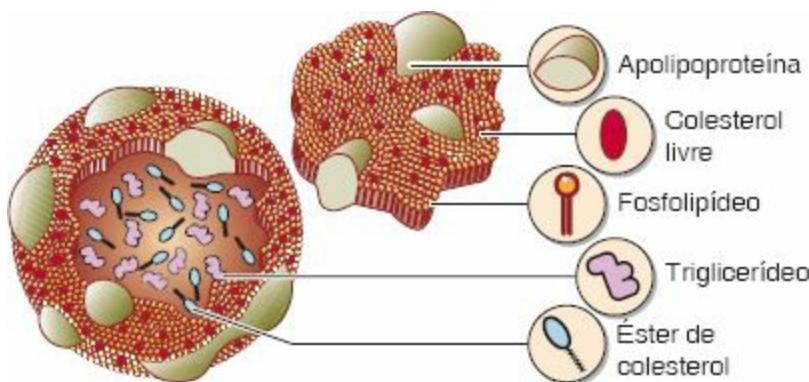


Fig 66.1 Estrutura de uma lipoproteína.

Tabela 66.1 Propriedades de algumas apolipoproteínas humanas

Apolipoproteína	Peso molecular	Local de síntese	Função
A-I	28.000	Intestino, fígado	Ativa LCAT
A-II	17.000	Intestino, fígado	–
B ₁₀₀	549.000	Fígado	Transporte de triglycerídeos e colesterol. Liga-se ao receptor de LDL
B ₄₈	264.000	Intestino	Transporte de triglycerídeos
C-I	6.600	Fígado	Ativa LCAT
C-II	8.850	Fígado	Ativa LPL
C-III	8.800	Fígado	Inibe LPL?
E	34.000	Fígado, intestino, macrófago	Liga-se ao receptor de LDL e provavelmente também a outros receptores hepáticos específicos

LCAT = Lecitina; colesterol acil transferase.

LPL = Lipoproteína lipase.

Nomenclatura

Há muitas diferentes classes de lipoproteínas cujas estruturas e funções estão intimamente relacionadas. Desconsiderando o quilomícron, que constitui a maior classe de lipoproteínas existente, as moléculas são nomeadas de acordo com sua densidade, já que a maior parte delas é rotineiramente isolada por ultracentrifugação. As quatro principais classes de lipoproteínas e suas funções são mostradas na [Tabela 66.2](#).

Metabolismo

O metabolismo das lipoproteínas ([Fig. 66.2](#)) pode ser separado em dois ciclos, um exógeno e outro endógeno, ambos centrados no fígado. Esses ciclos são interconectados.

Dois sistemas enzimáticos principais estão envolvidos no metabolismo das lipoproteínas, por exemplo:

- Lipase lipoproteica (LPL): libera os ácidos graxos livres e glicerol dos quilomícrongs e VLDL nos tecidos.
- Lecitina: o colesterol acil transferase (LCAT) forma os ésteres de colesterol a partir do colesterol e ácidos graxos livres.

Tabela 66.2 As quatro principais classes de lipoproteínas e suas funções

Lipoproteína	Apolipoproteínas principais	Função
Quilomícrongs	B ₄₈ , A-I, C-II, E	Maior lipoproteína. Sintetizada pelo intestino após uma refeição. Ausente no plasma normal em jejum. Principal transportador de triglycerídeos ingeridos na dieta
Lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL)	B ₁₀₀ , C-II, E	Sintetizada no fígado. Principal transportador de triglycerídeos endógenos
Lipoproteína de baixa densidade (LDL)	B ₁₀₀	Gerada a partir das VLDLs na circulação. Principal transportador de colesterol
Lipoproteína de alta densidade (HDL)	A-I, AI-II	Menor lipoproteína. Função protetora. Transporta o colesterol de tecidos extra-hepáticos até o fígado para excreção

Ciclo dos lipídeos exógenos

Os lipídeos obtidos na dieta são absorvidos no intestino delgado e são incorporados aos quilomícrongs, que são secretados nos vasos linfáticos e chegam à circulação sanguínea via ducto torácico. Na circulação, os triglycerídeos são

gradualmente removidos dessas lipoproteínas pela ação da lipoproteína lipase. Essa enzima está presente nos capilares de vários tecidos, predominantemente no tecido adiposo e nos músculos esqueléticos. À medida que o quilomicron perde triglicerídeos, essa molécula fica menor e desinflada, com dobras de material de superfície redundante. Esses remanescentes são removidos pelo fígado. O colesterol pode ser utilizado pelo fígado para formar componentes da membrana celular ou ácidos biliares ou ainda ser excretado na bile. O fígado fornece a única via pela qual o colesterol deixa o corpo em quantidades significantes.

Ciclo dos lipídeos endógenos

O fígado sintetiza partículas de VLDL, que sofrem o mesmo processo de remoção de lipídios dos quilomicrons pela ação das lipoproteínas lipase. Isso resulta na formação de uma lipoproteína de densidade intermediária (IDL), que se transforma em lipoproteína de baixa densidade (LDL) após a remoção de mais moléculas lipídicas. O LDL pode ser removido da circulação pelo receptor de alta afinidade por LDL ou por outras vias de remoção de resíduos importantes em altas concentrações de LDL e é a principal forma de incorporação de colesterol às placas ateromatosas.

As partículas de HDL são derivadas tanto do fígado quanto do intestino. Essas partículas atuam como transportadores de ésteres de colesterol que removem o esterol dos tecidos periféricos e o devolvem ao fígado. As partículas de HDL são assimiladas diretamente pelo fígado ou indiretamente através de sua transferência a outras lipoproteínas circulantes que retornam ao fígado. Acredita-se que esse processo seja antiaterogênico e já demonstrou-se que altas concentrações de colesterol HDL diminuem o risco de doença cardíaca coronária em um indivíduo.

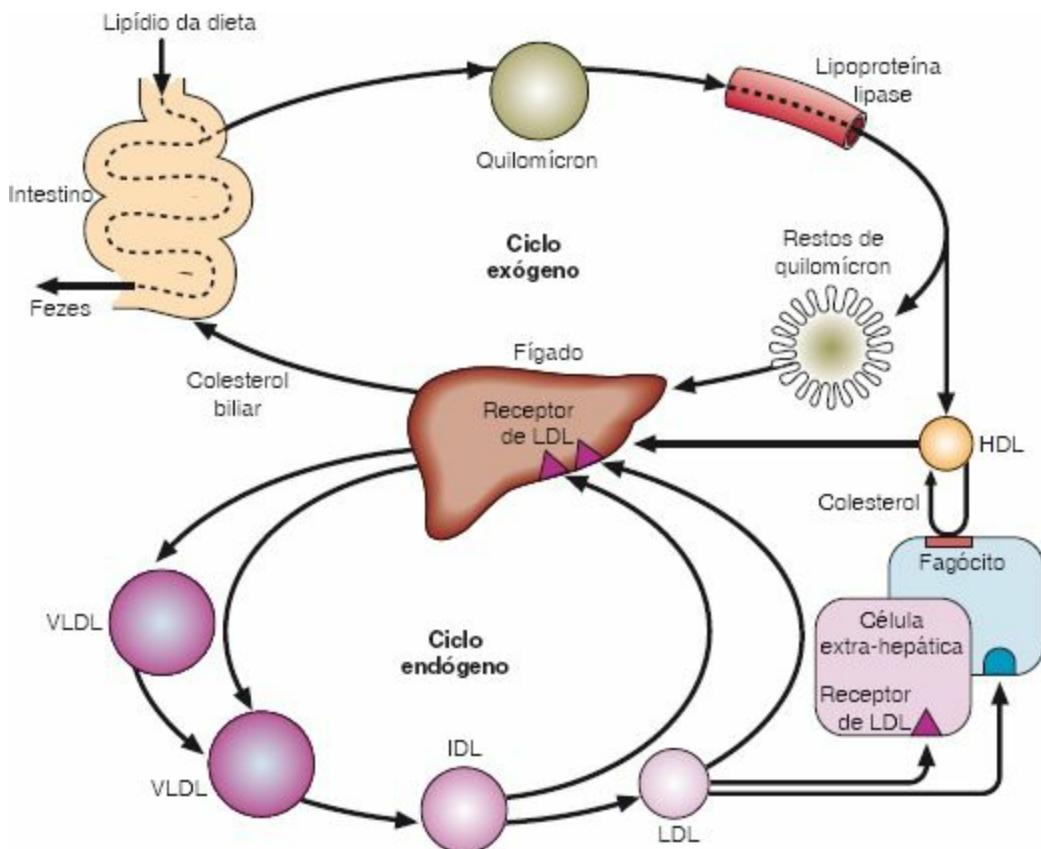


Fig 66.2 Metabolismo de lipoproteínas.

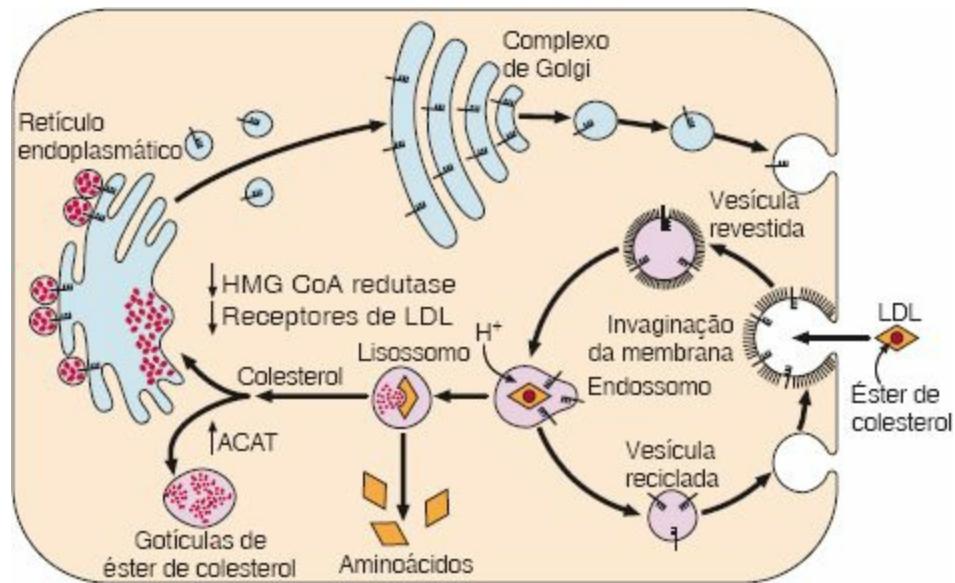


Fig 66.3 Via do receptor LDL. (HMG CoA = hidroximetil glutaril coenzima A; ACAT = Acil-CoA:colesterol aciltransferase).

Caso clínico 53

Um menino de 3 anos de idade com uma história de dor abdominal crônica foi hospitalizado de emergência. Seu sangue estava rosa na seringa e o soro estava leitoso.

Na^+

K^+

Cl^-

HCO_3^-

mmol/L

Uréia

Glicose

103

3,8

70

20

3,1

5,2

A osmolalidade sérica encontrada foi de 282 mmol/kg e a concentração de amilase era 1.780 U/L. A concentração de triglicerídeos dessa criança estava > 50 mmol/L.

- Por que há uma discrepância entre a osmolalidade calculada e a medida?
- Quais são as prováveis causas da hipertrigliceridemia? *Comentário na p. 169.*

Apolipoproteínas

As apolipoproteínas são os componentes proteicos das lipoproteínas ([Tabela 66.1](#)). As apolipoproteínas são importantes nas seguintes situações:

- manutenção da integridade estrutural das lipoproteínas
- regulação de certas enzimas que atuam nas lipoproteínas
- reconhecimento de receptores.

O receptor de LDL

O receptor de LDL ([Fig. 66.3](#)), a glicoproteína presente na superfície de todas as células, cruza a membrana celular e é encontrada em invaginações especializadas da membrana celular. O receptor de LDL se liga às lipoproteínas contendo as apolipoproteínas B e E e internaliza-as para que essas moléculas sejam degradadas dentro da célula. Os receptores são, então, reciclados à superfície celular. A quantidade e a função dos receptores ditam a concentração de LDL circulante. Quando a célula apresenta colesterol suficiente, ocorre inibição da síntese de receptores; quando a célula necessita de colesterol, ocorre aumento da quantidade de receptores. Defeitos hereditários ou ausência desses receptores causa a hipercolesterolemia familiar (HF).

Uma mutação específica da apolipoproteína B faz com que a LDL não se ligue ao seu receptor e isso resulta em um quadro clínico idêntico ao de uma HF chamada apo B defeituosa familiar (ADF).



Nota clínica

Cerca de 25% da população do Reino Unido apresenta concentrações plasmáticas de colesterol acima da concentração desejável. Na maior parte dos casos, isso é resultado da dieta e do estilo de vida.

Metabolismo de lipoproteínas

- As lipoproteínas são complexos de lipídios e proteínas que facilitam o transporte de lipídios.
- O metabolismo das lipoproteínas pode ser dividido em dois ciclos interconectados centrados no fígado.
- As lipoproteínas são definidas de acordo com suas densidades e diferem na composição, estrutura e função.
- As apolipoproteínas são importantes tanto funcionalmente quanto estruturalmente.
- O colesterol pode ser excretado do corpo somente por via hepática.

67 Distúrbios clínicos do metabolismo de lipídeos

Os distúrbios lipídicos são alguns dos distúrbios metabólicos mais comumente vistos na prática clínica. Eles podem apresentar várias sequelas que incluem:

- doença arterial coronariana (DAC)
- pancreatite aguda
- falha no desenvolvimento e fraqueza
- cataratas.

Tabela 67.1 Algumas causas genéticas da dislipidemia

Defeito	genético	Fredrickson	Risco
Hipercolesterolemia familiar	Número reduzido de receptores de LDL funcionais	IIa ou IIb	DAC
Hipertrigliceridemia familiar	Possível defeito genético único	IV ou V	
Hiperlipidemia familiar combinada	Possível defeito genético único	IIa, IIb, IV ou V	DAC
Deficiência de lipoproteína lipase	Número reduzido de LPL funcional	I	Pancreatite
Deficiência de apo C-II	Inabilidade de sintetizar apo C-II (cofator da lipoproteína lipase)	I	Pancreatite
Abetalipoproteinemia	Inabilidade de sintetizar apo B	Normal	Deficiência de vitaminas lipossolúveis, déficit neurológico
Analfalipoproteinemia (doença de Tangier)	Inabilidade de sintetizar apo A	Normal	Déficit neurológico Armazenamento de éster de colesterol em sítios anormais

Classificação

Atualmente não há classificação satisfatória dos distúrbios de lipoproteína. Classificações genéticas foram testadas, mas estão se tornando cada vez mais complexas conforme diferentes mutações são descobertas (Tabela 67.1). A *hipercolesterolemia familiar* (HF), que pode-se apresentar com xantelasma (Fig. 67.1), xantomas nos tendões, hipercolesterolemia severa e doença arterial coronariana prematura, pode ocorrer devido a mais de 500 diferentes mutações do gene receptor de LDL. Mutações no gene da apolipoproteína (apo) B podem levar a uma síndrome idêntica. A *hiperquilomi-cronemia familiar*, que pode apresentar dor abdominal recorrente e pancreatite, pode ser resultado de

mutações genéticas do gene da lipoproteína lipase ou da apo C-II. Xantomas em erupção (Fig. 67.2) são característicos de hipertrigliceridemia.

Até que a terapia genética e/ou a terapia de substituição específica torne-se mais amplamente disponível, as classificações genéticas, enquanto biologicamente esclarecedoras, são pouco úteis na prática. Nesses casos, os distúrbios de lipoproteínas são simplificadamente classificados como:

- **Primário** – quando o distúrbio não é devido a uma doença subjacente não identificada.
- **Secundário** – quando o distúrbio é uma manifestação de outra doença.

Primário

A classificação de Fredrickson ou a Organização Mundial da Saúde é a mais amplamente aceita para hiperlipidemias primárias (Fig. 67.3). Ela se baseia nos resultados da análise do plasma, e não em genética. Como resultado, pacientes com o mesmo defeito genético podem cair em diferentes grupos ou mudar de grupo conforme a doença evolui ou é tratada (Tabela 67.1). A maior vantagem dessa classificação é sua grande aceitação, além de ser um bom guia para o tratamento.

Os seis tipos de hiperlipoproteinemia definidos na classificação de Fredrickson não são igualmente comuns. Os tipos I e V são raros, enquanto os tipos IIa, IIb e IV são muito comuns. A hiperlipoproteinemia tipo III, também conhecida como disbetaipoproteinemia, tem frequência intermediária e ocorre em, aproximadamente, 1/5.000 da população.



Fig 67.1 **Xantelasmas em indivíduos jovens (idade <40 anos) geralmente indicam hipercolesterolemia.** Nos indivíduos mais velhos eles não têm a mesma importância.

Secundário

A hiperlipidemia secundária é um aspecto bem reconhecido de várias doenças ([Tabela 67.2](#)), que se divide em duas amplas categorias:

- Doenças clinicamente óbvias, como insuficiência renal, síndrome nefrótica e cirrose hepática.
- Condições que podem apresentar hiperlipidemia de difícil diagnóstico.

Inclui hipotireoidismo, diabetes melito e abuso de álcool.

Perfis aterogênicos

A associação causal de certas formas de hiperlipidemia e DAC é claramente o maior estímulo para a medida de lipídeos e lipoproteínas plasmáticas na prática clínica. O distúrbio lipídico mais comum associado à aterogênese e ao risco elevado de DAC é o nível elevado de colesterol do LDL plasmático, mas cada vez mais se reconhece que indivíduos com baixo colesterol do HDL plasmático e hipertrigliceridemia também estão apresentando risco elevado.



Fig 67.2 Xantomas em erupção em um paciente com hipertrigliceridemia.

Tipo	Normal	Tipo I	Tipo IIa	Tipo IIb	Tipo III	Tipo IV	Tipo V
Amostra							
Lipoproteína	N	↑ quilomicrons	↑ LDL ↑ VLDL	↑ LDL ↑ VLDL	↑ IDL	↑ VLDL	↑ VLDL Quilomicrons
Colesterol total	N	N ou ↑	↑	↑	↑	N ou ↑	N ou ↑
Triglicerídeos	N	↑↑	N	↑	↑	↑	↑↑
LDL-COL	N	N ou ↓	↑	↑	N ou ↓	N	N
HDL-COL	N	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓

Fig 67.3 **Classificação de Fredrickson (OMS) de dislipidemia.** Isto se baseia na aparência de uma amostra de plasma durante o jejum após 12 horas a 4 °C e análise do conteúdo de colesterol e triglicerídeos.

Tabela 67.2 **Causas comuns de hiperlipidemia secundária**

Doença	Anormalidade lipídica dominante comum
Diabetes melito	Triglicerídeos elevados
Excesso de álcool	Triglicerídeos elevados
Insuficiência renal crônica	Triglicerídeos elevados
Drogas, p. ex. diurético tipo tiazida	Triglicerídeos elevados
Hipotireoidismo	Colesterol elevado
Síndrome nefrótica	Colesterol elevado



Fig 67.4 **Arco senil.**

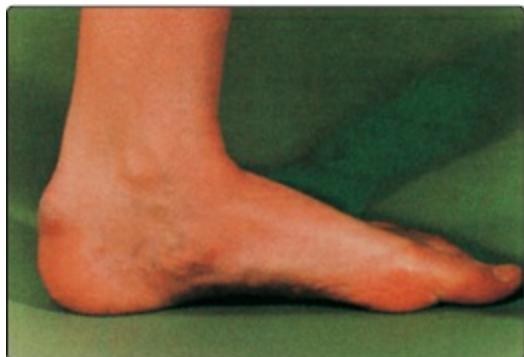


Fig 67.5 **Xantomas de tendão.** Os xantomas são patognomônicos para hipercolesterolemia familiar e são frequentemente vistos no tendão do calcâneo (de Aquiles) como neste paciente.



Nota clínica

Os sinais físicos das hiperlipidemias não são específicos para nenhuma doença em particular e podem, às vezes, se apresentar em pacientes normolipidêmicos, por exemplo, arco senil (Fig. 67.4). Sua presença é, entretanto, altamente sugestiva de lipídeos elevados. Xantomas de tendão (Fig. 67.5) estão particularmente associados à hipercolesterolemia.

Caso clínico 54

Um homem de 53 anos de idade apresentou os seguintes resultados em uma amostra de sangue em jejum:

Colesterol total	Triglicerídeos mmol/L	Glicose	γGT U/L
8,4	6,8	9,8	138

Não fumante, sua pressão sanguínea estava em 145/95 mmHg e ele estava obeso com distribuição central de gordura.

- Quais outras informações e exames devem ser úteis na avaliação deste homem?
- Quais opções de tratamento você consideraria neste caso? *Comentário na p. 169.*

Distúrbios clínicos do metabolismo de lipídeos

- A classificação de Fredrickson ainda é a mais comumente utilizada para classificar hiperlipoproteinemias pelo fenótipo.
- A natureza genética e ambiental de muitas causas de hiperlipidemia ainda são desconhecidas.
- As causas secundárias de hiperlipidemia são comuns e incluem hipotireoidismo, diabetes melito, doença

hepática e abuso de álcool.

68 Hipertensão

A hipertensão é um problema clínico comum. É definida como a pressão sanguínea arterial sistêmica elevada cronicamente. A definição de hipertensão tem mudado ao longo dos anos, conforme tratamentos mais efetivos tornam-se disponíveis. A classificação de hipertensão da OMS é mostrada na Tabela 68.1. É importante não basear as decisões clínicas em apenas uma única aferição da pressão sanguínea. Alguns pacientes têm hipertensão causada pela “presença do jaleco médico”, em que as leituras feitas por médicos ou outros profissionais da saúde são erroneamente altas. A medida da pressão sanguínea no ambulatório realizada durante um dia inteiro provê informação mais detalhada ([Fig. 68.1](#)).

Se a hipertensão não for tratada, os pacientes correm o risco de desenvolver diversas complicações. Estas incluem:

- acidente vascular cerebral
- hipertrofia do ventrículo esquerdo levando à eventual insuficiência cardíaca
- doença renal crônica
- retinopatia.

Ocasionalmente, os pacientes apresentam hipertensão severa associada a uma forma severa de retinopatia conhecida como papiledema e insuficiência renal progressiva. Esta é conhecida como hipertensão maligna e requer tratamento urgente.

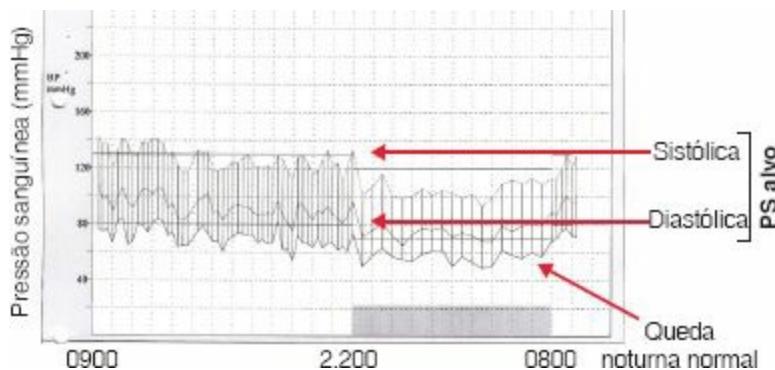


Fig 68.1 Monitoramento de pressão sanguínea por 24 horas no ambulatório.

Causas da hipertensão

A hipertensão está relacionada a fatores genéticos e ambientais. Frequentemente ocorre em famílias, mais do que seria esperado pelo simples compartilhamento

do ambiente; outras associações incluem obesidade, diabetes e consumo de álcool em excesso. Em muitos pacientes, a causa não é conhecida e esses pacientes são apresentados como tendo hipertensão "primária" ou "essencial". A chamada hipertensão secundária ocorre devido a causas identificáveis (ver abaixo), algumas das quais podem ser diagnosticadas ou monitoradas bioquimicamente. Entretanto, outras modalidades de investigação são, pelo menos, tão importantes quanto à investigação da hipertensão. Por exemplo, o imageamento das artérias renais ou renogramas com isótopo podem prover informação diagnóstica vital.

Table 68.1 Classificação de hipertensão pela OMS

Categoria	PS (mmHG)
Pressão sanguínea ótima	<120/80
Pressão sanguínea normal	<130/85
Hipertensão branda	140/90-159/99
Hipertensão moderada	160/100-179/109
Hipertensão severa	≥180/110

- **Doença do parênquima renal.** Fortemente sugerida pelo resultado de taxa de filtração glomerular estimada reduzida (TFGe) e/ou proteinúria.
- **Estenose da artéria renal.** Deve-se suspeitar de hipertensão refratária, especialmente se a creatinina subir no tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACEIs) ou com bloqueadores do receptor de angiotensina (ARBs). Este distúrbio é mais bem diagnosticado com angiografia de ressonância magnética. Pode estar associado à concentração grosseiramente elevada de renina.
- **Hiperaldosteronismo primário.** Mais detalhes deste distúrbio na página 99. Deve-se suspeitar se houver hipopotassemia presente (frequentemente com alcalose associada), especialmente se houver falha na resposta à suplementação de potássio. A razão de aldosterona para renina é caracteristicamente elevada, apesar de os exames de imageamento (TC ou RM) serem necessários para o diagnóstico.
- **Feocromocitoma.** Esta é uma causa relativamente rara de hipertensão secundária. Deve-se suspeitar se a hipertensão for paroxística ou se os sintomas (como palpitações, dores de cabeça) forem episódicos. As catecolaminas urinárias estão geralmente, mas nem sempre, elevadas e frequentemente há falsos positivos. Urina ou, especialmente, metadrenalininas plasmáticas (metabólitos de catecolaminas) são mais sensíveis e específicas para o diagnóstico. Varreduras com isótopos (metaiodobenzilguanidina – MIGB) são

muito específicas e ajudam a localizar o tumor. As vias bioquímicas envolvidas na produção de catecolaminas estão ilustradas na Figura 68.2.

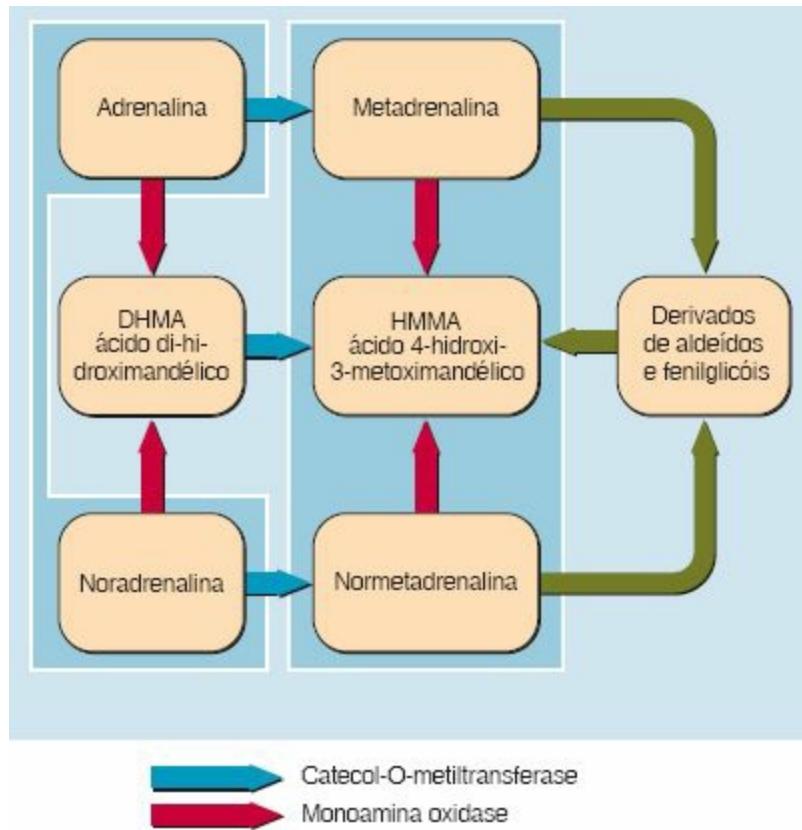


Fig 68.2 Via de produção dos metabólitos de catecolamina.

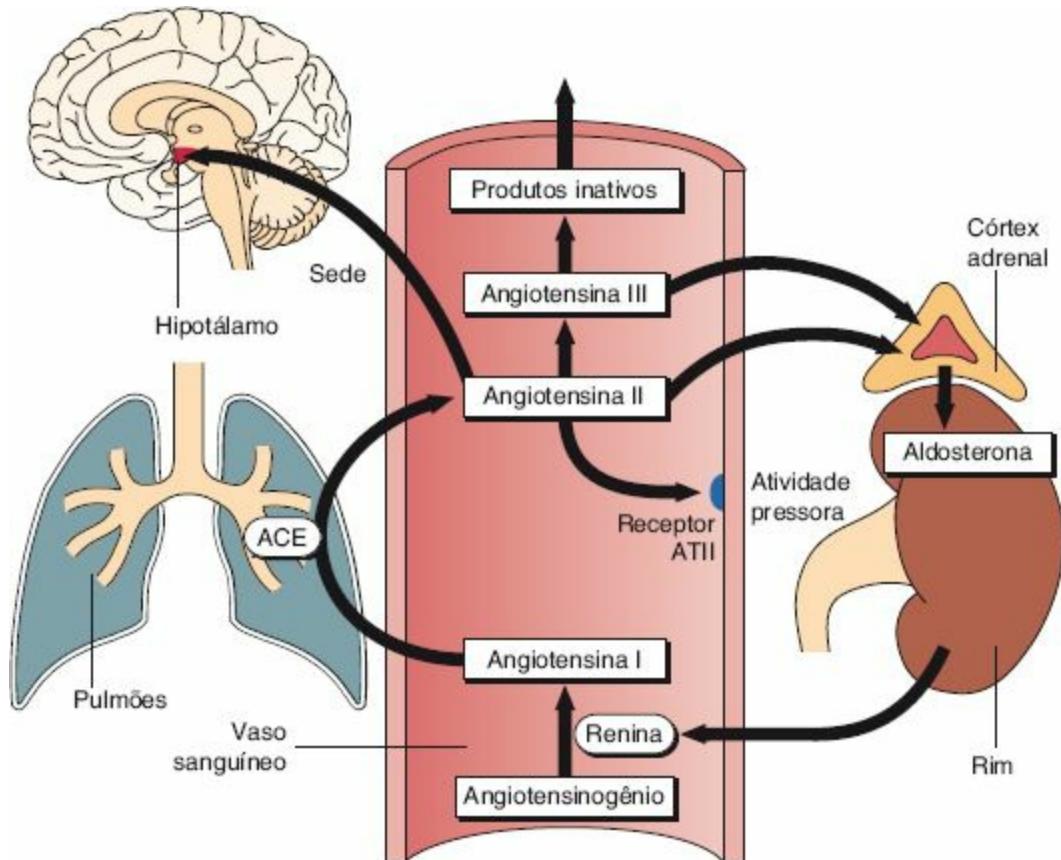


Fig 68.3 Mecanismos de hiperaldosteronismo primário.

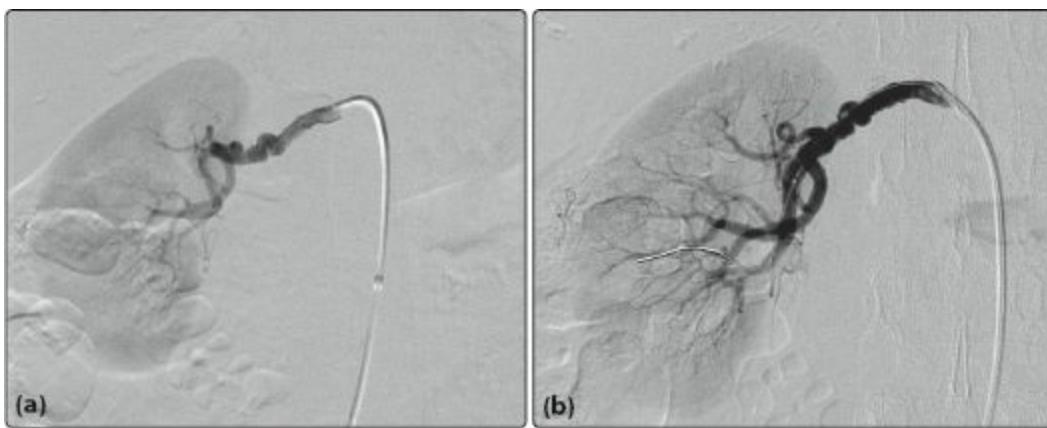


Fig 68.4 Estenose da artéria renal: (a) pré-angioplastia e (b) pós-angioplastia. Notar o aumento substancial no fluxo sanguíneo para o rim após o procedimento. O impacto funcional da estenose da artéria renal pode ser avaliado clinicamente pela resposta ao tratamento anti-hipertensivo e bioquimicamente pela medida da atividade de renina plasmática.

- **Síndrome de Cushing.** Mais detalhes desta síndrome serão discutidos nas páginas 98-99. Esse não é um dilema diagnóstico, uma vez que os sinais e sintomas da síndrome de Cushing e a associação com a hipertensão são bem reconhecidos. Entretanto, se houver dúvidas, um teste de supressão de dexametasona (p. 83) pode ser útil.
- **Obesidade/apneia do sono.** A obesidade é uma causa comum em ascensão da hipertensão secundária, especialmente se estiver associada à apneia do sono. A última ocorre mais provavelmente na presença de circunferência aumentada do pescoço.
- **Outras.** Causas menos comuns de hipertensão secundária incluem acromegalia, hipertireoidismo, hipotireoidismo e coarcação da aorta.

Tratamento da hipertensão

Vários grupos de drogas hipertensivas são utilizados no controle da hipertensão. Quando os pacientes não respondem a um ou mais agentes, muitos médicos adicionam outras drogas, considerando que o aumento da dose de tratamentos existentes frequentemente aumentam os efeitos colaterais sem melhorar a eficácia. Logo, muitos pacientes tomam múltiplas drogas para tratar a hipertensão. Os grupos de drogas mais comumente utilizados incluem:

- **ACEIs/ARBs.** ACEIs inibem a enzima conversora de angiotensina e reduzem a produção de angiotensina II (um potente vasoconstritor) e, em última instância, a aldosterona (um potente mineralocorticoide). Os ARBs bloqueiam os receptores de angiotensina (Fig. 68.3). Ambos os grupos de drogas podem reduzir o dano renal induzido pela hipertensão em alguns pacientes; isto pode

ser monitorado pelo o efeito na redução da proteinúria. Em alguns pacientes com hipertensão refratária, a introdução de ACEI/ARBs é associada a um rápido aumento de creatinina. Nesse cenário, a droga deve ser interrompida e deve-se suspeitar de estenose da artéria renal (ver adiante; [Fig. 68.4](#)).

- **Bloqueadores beta.** Apesar de estas drogas atualmente competirem com alternativas mais efetivas, elas ainda são amplamente utilizadas. Agem pelo bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos no coração, rins e cérebro, reduzindo assim o débito cardíaco e a liberação de renina e noradrenalina.
- **Bloqueadores de canais de cálcio.** Estas drogas também são amplamente utilizadas. Reduzem a entrada de cálcio no músculo liso vascular, diminuindo assim o tônus vascular e a resistência arterial periférica.
- **Diuréticos.** Todos induzem natriurese. Os diuréticos tiazida, como bendroflumetiazida, melhoram a eficácia de outras drogas e são comumente usados, especialmente nos idosos; podem causar hiponatremia clinicamente significativa. A furosemida também induz natriurese, mas não há hiponatremia significativa. A hipovolemia que causada induz o hiperaldosteronismo secundário e a absorção de sódio no túbulo distal, em troca de potássio e um risco de hipopotassemia. A espironolactona e outros antagonistas de aldosterona (também conhecidos como diuréticos poupadões de potássio) são frequentemente associados à hiperpotassemia; o potássio deve ser verificado antes e após sua introdução.
- **Outras drogas.** A doxazosina (um bloqueador alfa) e a moxonidina (que atua centralmente) também são utilizados. Outras drogas são reservadas para o cuidado do especialista.

Hipertensão

- Na maioria dos pacientes com hipertensão não se encontra uma causa específica.
- Testes bioquímicos simples (p. ex., Ureia e Eletrólitos) são úteis para monitorar os efeitos bioquímicos do tratamento, por exemplo, hipo ou hiperpotassemia.
- Testes bioquímicos são úteis no monitoramento de dano renal, que pode ser a causa da hipertensão ou uma manifestação dela.
- A bioquímica pode ser útil, menos comumente, no diagnóstico de causas mais raras de hipertensão como as síndromes de Conn e Cushing.

69 Câncer e suas consequências

Em sociedades ocidentais, uma em cada cinco mortes ocorre devido ao câncer. Os efeitos do crescimento tumoral podem ser locais ou sistêmicos (Fig. 69.1), por exemplo, obstrução de vasos sanguíneos, linfáticos ou dutos, danos aos nervos, efusões, sangramento, infecção, necrose do tecido vizinho e, eventualmente, morte do paciente. As células cancerosas podem secretar toxinas localmente ou na circulação sistêmica. Ambos os tumores endócrinos e não endócrinos podem secretar hormônios ou outras moléculas reguladoras.

Um marcador tumoral é qualquer substância que pode ser relacionada à presença ou à progressão de um tumor (pp. 140-141).

Efeitos locais de um tumor

O crescimento local de um tumor pode causar uma gama de anormalidades em testes bioquímicos frequentemente pedidos. Isto pode ser consequência da obstrução de vasos sanguíneos ou dutos como, por exemplo, o bloqueio dos dutos biliares por carcinoma da cabeça do pâncreas que causa níveis elevados de fosfatase alcalina sérica e, às vezes, icterícia. Os sintomas que resultam de tais efeitos locais podem ser o primeiro sinal de que há algo errado com o paciente, mas pode não haver suspeita inicial de que há malignidade subjacente.

O fígado é frequentemente o sítio de espalhamento metastático de um tumor. Um aumento isolado de fosfatase alcalina sérica ou de γ GT é um achado comum quando isto ocorre. Mesmo com envolvimento significativo do fígado, podem não haver anormalidades bioquímicas. Observam-se aumentos modestos nas aminotransferases, ALT e AST, se a taxa de destruição celular estiver alta.

O espalhamento metastático de um tumor para um sítio importante pode acelerar a insuficiência sistêmica completa. Por exemplo, a destruição do córtex adrenal pelo tumor causa secreção alterada de aldosterona e cortisol, com consequências potencialmente fatais.

O crescimento tumoral acelerado leva a uma bioquímica anormal. A leucemia e o linfoma são frequentemente associados a concentrações elevadas de urato sérico devido à rápida replicação celular. A lactato desidrogenase sérica está frequentemente elevada nestes pacientes, refletindo a alta concentração da enzima no tumor e na replicação celular, podendo ser um sinal de hemólise intravascular. Grandes tumores podem não ter um extenso aporte sanguíneo e as células tumorais devem, então, realizar glicólise anaeróbica para suprir suas

necessidades energéticas. Isto pode resultar na geração de acidose láctica.

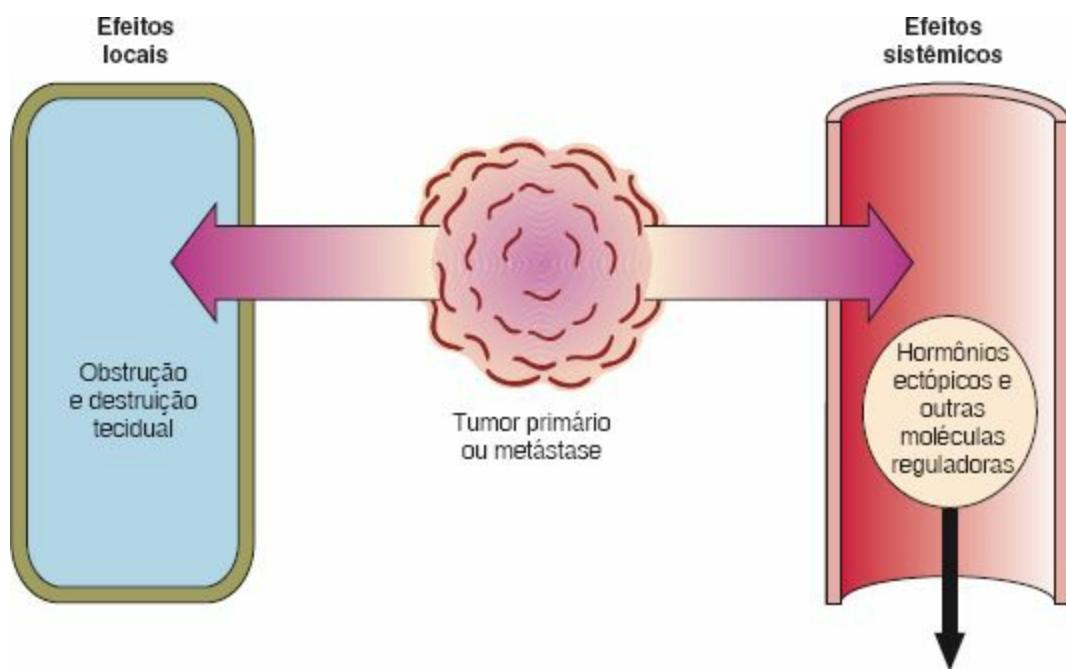


Fig 69.1 **Efeitos bioquímicos do crescimento tumoral.**

A insuficiência renal pode ocorrer em pacientes com malignidade pelas seguintes razões:

- obstrução do trato urinário
- hipercalcemia
- proteinúria de Bence Jones
- hiperuricemias
- nefrotoxicidade de drogas citotóxicas.

Caquexia cancerosa

A caquexia cancerosa descreve o cansaço característico, visto frequentemente em pacientes com câncer. As características incluem anorexia, letargia, perda de peso, fraqueza muscular, anemia e pirexia. O desenvolvimento de caquexia cancerosa ocorre por muitos fatores e não é completamente compreendido. Certamente, há um desequilíbrio entre o consumo diário de calorias e as necessidades energéticas do corpo. Isto resultado de uma combinação de fatores:

- Consumo inadequado de comida.
- Digestão e absorção alteradas.
- Competição entre o paciente e o tumor pelos nutrientes. O tumor em crescimento tem uma alta taxa metabólica e pode privar o corpo de nutrientes, especialmente se o tumor for grande. Uma consequência é a queda dos níveis

de colesterol plasmático nos pacientes com câncer.

- Aumento da necessidade energética do paciente com câncer. A reação do paciente ao tumor é similar à resposta metabólica à lesão, com taxa metabólica alta e metabolismo tecidual alterado.

O espalhamento tumoral pode causar infecção, disfagia, vômito persistente e diarreia, todos os quais podem contribuir para o cenário geral visto na caquexia cancerosa. A observação de que pequenos tumores podem ter um efeito profundo no metabolismo do paciente sugere que as células tumorais secretam ou causam liberação de agentes tumorais que medeiam as mudanças metabólicas na caquexia cancerosa. Alguns destes, como o fator de necrose tumoral, foram identificados. Esta citocina é secretada por macrófagos ativados e atua em uma variedade de tecidos, incluindo músculo, tecido adiposo e fígado.

Hormônios ectópicos

Um aspecto característico de alguns cânceres é a secreção de hormônios, mesmo que o tumor não tenha se desenvolvido a partir de um órgão endócrino. Referido como produção ectópica de hormônio, a secreção hormonal por tumores vem sendo frequentemente suspeitada, mas raramente comprovada (Fig. 69.2). Carcinomas de pequenas células é o tipo mais agressivo de câncer pulmonar e são os mais associados à produção hormonal ectópica. A secreção ectópica de ACTH causando a síndrome de Cushing é o mais comum. Entretanto, os aspectos clínicos clássicos da síndrome de Cushing não são normalmente aparentes no distúrbio de ACTH ectópico de rápida progressão. Aspectos bioquímicos incluem hipopotassemia e alcalose metabólica, e estes podem ser os únicos indicadores do problema.

Não raro, pacientes com malignidade desenvolvem a síndrome inapropriada de antidiurese (SIAD). A água é retida e os pacientes apresentam hiponatremia. Esta é, provavelmente, a anormalidade bioquímica mais comum vista nos pacientes com câncer e é quase invariavelmente devido à secreção hipofisária de AVP em resposta ao estímulo não osmótico. A SIAD é frequentemente atribuída erroneamente à secreção ectópica de AVP, o que, de fato, é muito raro.

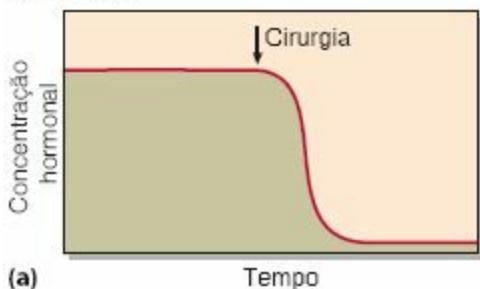
Alguns cânceres podem causar hipercalcemia. Em muitos casos, isto ocorre devido à secreção de proteína relacionada ao hormônio da paratireoide, PTHrP, chamada assim por causa da sua relação com PTH tanto pela estrutura quanto pela função.

Consequências do tratamento do câncer

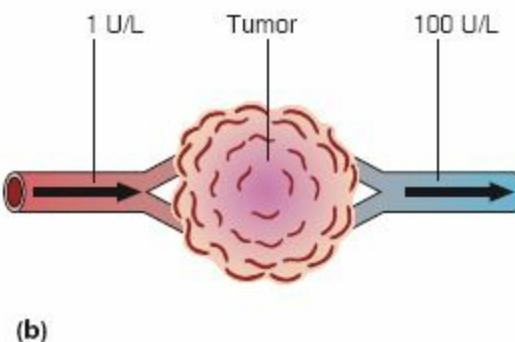
A terapia antitumoral pode ter sérios efeitos. A insuficiência das gônadas devido à radioterapia ou quimioterapia é frequentemente vista, assim como a osteopenia. A hipomagnesemia e a hipopotassemia podem ser consequências do uso da droga citotóxica cisplatina. Pacientes tratados com metotrexato podem tornar-se deficientes em folato.

A hiperuricemias é uma consequência da grande morte celular que ocorre no tratamento de alguns tumores com drogas citotóxicas, particularmente linfomas e algumas leucemias, ela é conhecida como síndrome da lise tumoral.

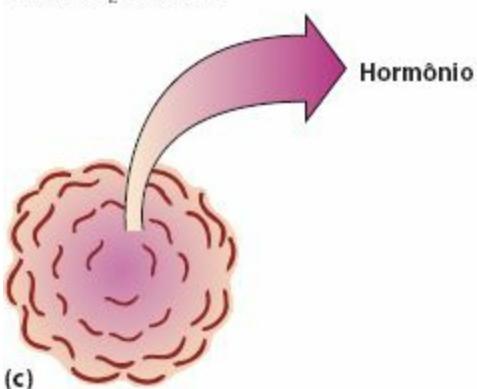
A condição termina após a remoção cirúrgica do tumor ou irradiação.
Boa evidência, mas pode ocorrer devido à secreção tumoral de um fator de liberação, por exemplo, a secreção de hormônio do crescimento pode ocorrer devido à produção de hormônio de liberação do hormônio do crescimento.



Demonstração de que o nível hormonal no aporte arterial para o tumor é menor que a drenagem venosa. Boa evidência, especialmente se combinada com (a).



O hormônio pode ser extraído do tumor. Boa evidência, mas pode ocorrer devido à absorção de hormônio pelo tumor.



Demonstração histoquímica de hormônio em grânulos secretórios na célula tumoral e mRNA para hormônio no tumor. Evidência definitiva.

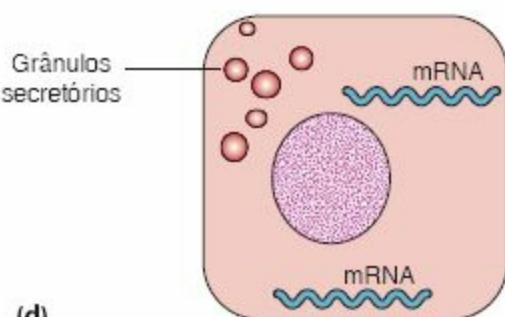


Fig 69.2 **Evidência de produção hormonal ectópica.**



Nota clínica

A medida dos receptores de estrogênio e progesterona em um material de biópsia foi utilizada para determinar quais pacientes com câncer de mama responderão à terapia endócrina, por exemplo, com o antiestrógeno tamoxifeno. Como a síntese de receptores de progesterona é dependente de

estradiol, a presença de ambos os receptores indica a integridade do mecanismo de receptor de estrogênio nas células tumorais (Fig. 69.3). O valor prognóstico desta informação ainda é controverso.

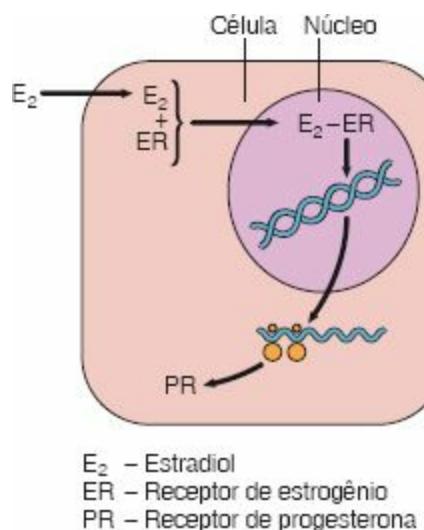


Fig 69.3 A síntese do receptor de progesterona é dependente da integridade da via do receptor de estrogênio.

Caso clínico 55

Um homem de 37 anos de idade foi ao seu clínico geral reclamando de noctúria, mictúria frequente e polidipsia. Ao examiná-lo, viu-se que ele apresentava obesidade da região superior branda, pletora e edema de tornozelo. Ele apresentava púrpura nos braços, mas sem estrias. Sua pressão sanguínea estava em 185/115 mmHg. Os resultados bioquímicos de um espécime de soro mostravam:

Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	Uréia	Creatinina	Glicose
		$mmol/L$			$\mu mol/L$	$mmol/L$
146	2,1	96	34	7,0	135	8,5

- Qual é o diagnóstico mais provável?
- Quais testes bioquímicos adicionais devem ser pedidos? Comentário na p. 170.

Câncer e suas consequências

- O câncer pode causar sinais e sintomas clínicos em pacientes pela obstrução, pressão exercida e destruição de tecido normal.
- A caquexia cancerosa é caracterizada por anorexia, letargia, desgaste muscular, perda de peso e anemia.
- Alguns tumores não endócrinos secretam hormônios, por exemplo, cânceres pulmonares podem secretar ACTH.

- A hiponatremia, devido à retenção de água, que é devida à secreção de AVP, é a anormalidade bioquímica mais comumente vista em pacientes com câncer.

70 Marcadores tumorais

Um marcador tumoral é qualquer substância que possa ser relacionada à presença ou progressão de um tumor. Na prática, o laboratório de bioquímica clínica mede marcadores presentes no sangue, apesar de o termo "marcadores tumorais" também poder ser aplicado a substâncias achadas na superfície ou dentro de células fixadas em secções criopreservadas ou incluídas em parafina. Um marcador tumoral no plasma foi secretado ou liberado pelas células tumorais. Tais marcadores não são necessariamente produtos únicos de células malignas, mas podem simplesmente ser expressos pelo tumor em uma quantidade acima daquela de células normais.

Marcadores tumorais podem ser de vários grupos: podem ser hormônios, por exemplo, ganodotrofina coriônica humana (HCG) secretada pelo coriocarcinoma; ou enzimas, por exemplo, antígeno específico da próstata (PSA) no carcinoma de próstata; ou抗ígenos tumorais, por exemplo, antígeno carcinoembriônico (CEA) de carcinoma colorretal.

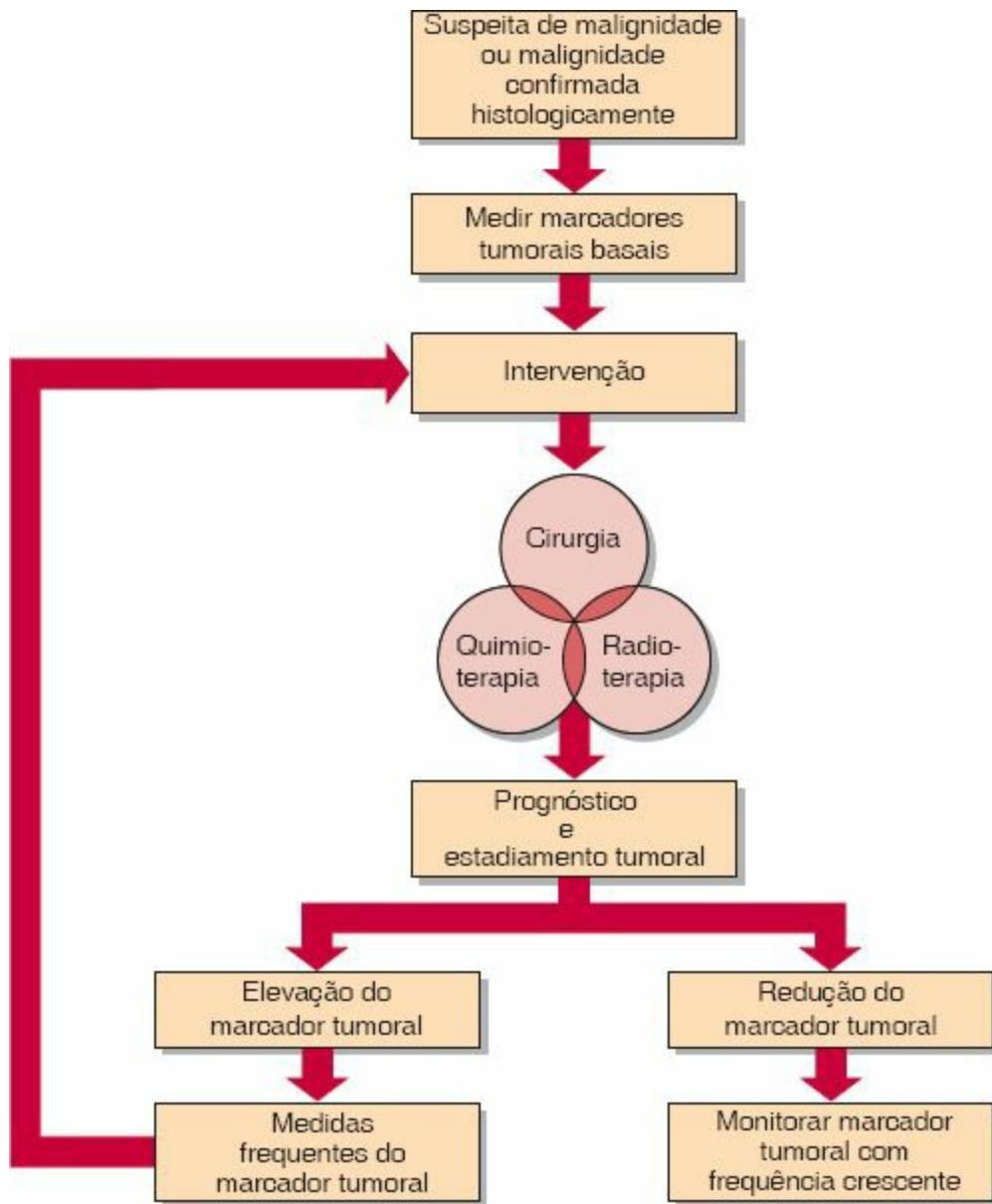


Fig 70.1 **Uso dos marcadores tumorais.**

O uso de marcadores tumorais

Marcadores tumorais podem ser utilizados de diferentes formas. Eles são de mais valor no monitoramento do tratamento e acompanhamento (Fig. 70.1), mas também são utilizados no diagnóstico, prognóstico e varredura para a presença da doença.

Monitoramento do tratamento

O monitoramento do tratamento é a área na qual a maioria dos marcadores tumorais tem grande utilidade. O declínio na concentração de um marcador tumoral é um indicativo de sucesso do tratamento, seja via cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou uma combinação destes. Entretanto, a taxa de

declínio da concentração do marcador deve acompanhar a previsão baseada no conhecimento da meia-vida do marcador. Um declínio mais lento do que o esperado pode também indicar que o tumor não foi eliminado por completo.

Avaliação no acompanhamento

Mesmo quando o paciente tem um tratamento bem-sucedido, quase sempre é importante continuar o monitoramento do marcador até muito tempo após os níveis terem se estabilizado. Um aumento indica recorrência da malignidade. A detecção de aumento da concentração do marcador permite o início imediato de terapia necessária. A frequência de amostragem, junto com as implicações dos custos do profissional, é muito discutida.

Diagnóstico

Os marcadores são raramente utilizados sozinhos para estabelecer um diagnóstico. Sua detecção no sangue, junto com evidência clínica do tumor, assim como evidência radiológica e, talvez, evidência de biópsia, confirmarão o diagnóstico.

Prognóstico

Para que seja útil no prognóstico, a concentração do marcador no plasma deve se correlacionar com a massa tumoral. Por exemplo, o HCG se correlaciona bem com a massa tumoral do coriocarcinoma, HCG e alfa-fetoproteína (AFP) se correlacionam com a massa tumoral do teratoma testicular e paraproteínas se correlacionam com a massa tumoral do mieloma múltiplo.

Avaliação da presença da doença

Na prática clínica de rotina, os marcadores tumorais não devem ser utilizados para avaliar a malignidade, apesar de parecer um bom método na teoria.

A exceção a esta regra é a avaliação de populações específicas de alto risco. Por exemplo, o hormônio calcitonina, que está elevado em todos os pacientes com carcinoma medular da tireoide, pode ser utilizado para avaliar parentes próximos. A tireoidectomia profilática pode ser recomendada se for encontrada concentração elevada de calcitonina.

Uma aplicação prática de marcadores tumorais

Alguns dos usos de marcadores tumorais discutidos anteriormente podem ser ilustrados com referência à [Figura 70.2](#). Esta mostra como o marcador tumoral

AFP foi útil na avaliação de um homem jovem com teratoma maligno. A presença de AFP junto ao hormônio HCG confirmou o diagnóstico. Entre 75 e 95% de todos os pacientes com teratoma testicular apresentam anormalidades em um ou ambos os marcadores. A concentração muito alta de AFP (>10.000 kU/L) indica que o prognóstico não é bom e que, muito provavelmente, haverá recorrência tumoral após o tratamento. De fato, as concentrações de AFP caíram em resposta à quimioterapia e quando os níveis alcançaram um platô, a cirurgia foi realizada. Em seguida, continuou-se a quimioterapia e os níveis de AFP caíram para níveis muito baixos. O monitoramento contínuo dos níveis de AFP neste paciente proveriam evidências precoces de recorrência tumoral.

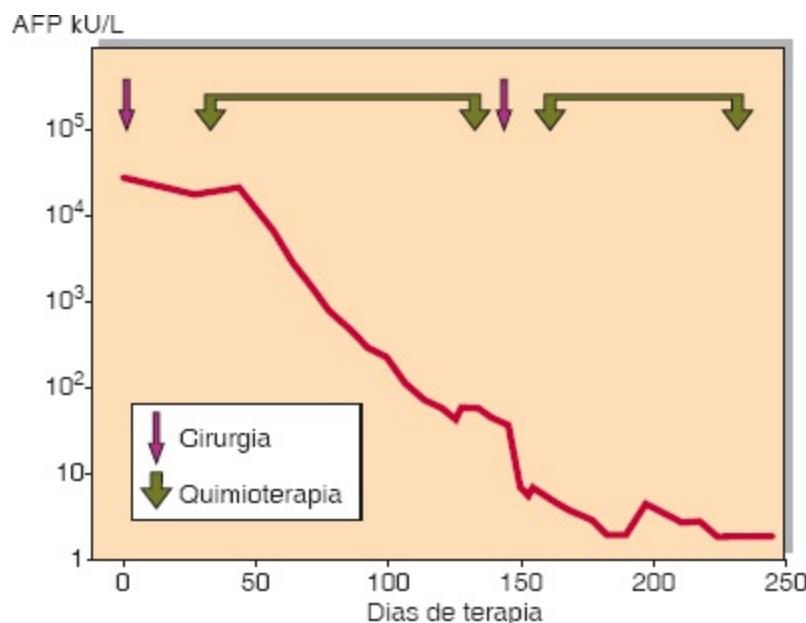


Fig 70.2 Uso de medidas de AFP para o controle de um paciente com teratoma testicular.

Tabela 70.1 Situações clínicas aonde marcadores tumorais foram úteis

Marcador	Tumor	Avaliação	Diagnóstico	Prognóstico	Monitoramento	Acompanhamento
AFP	Célula germinativa		✓	✓	✓	✓
AFP	Hepatoma	✓	✓		✓	✓
HCG	Célula germinativa		✓	✓	✓	✓
HCG	Coriocarcinoma	✓	✓	✓	✓	✓
CA 125	Ovariano		✓		✓	✓
Fosfatase ácida	Próstata		✓		✓	✓
Antígeno específico da próstata (PSA)	Próstata		✓		✓	✓
CEA	Colorretal				✓	✓
Calcitonina	Carcinoma medular da tireoide	✓	✓		✓	✓

Hormônios	Endócrino	✓		✓		✓
Paraproteína	Mieloma		✓		✓	✓

Marcadores tumorais com valor clínico estabelecido

Os marcadores têm um papel importante na avaliação de tumores das células germinativas e de coriocarcinoma. Infelizmente, há muitos casos em que os marcadores estão disponíveis, mas os tumores são resistentes à quimioterapia, logo, seu uso não é obrigatório. A [Tabela 70.1](#) mostra quais marcadores ganharam um lugar estabelecido no repertório de testes comumente oferecidos pelo laboratório de bioquímica clínica.

O futuro

Anticorpos monoclonais gerados contra células tumorais e suas membranas têm levado ao desenvolvimento de muitos ensaios novos de marcadores tumorais, apesar de apenas alguns poucos já tenham sido estabelecidos para a avaliação de pacientes com câncer. Não há dúvidas de que marcadores tumorais sejam uma forma eficiente e de baixo custo de monitorar o tratamento. A busca segue por um marcador “perfeito” que poderia ser utilizado na avaliação, diagnóstico, prognóstico, monitoramento do tratamento e acompanhamento de recorrência tumoral da população. Entretanto, a capacidade dos tumores de alterar a expressão de抗ígenos em sua superfície pode tornar este objetivo não alcançável.

Caso clínico 56

Um homem de 72 anos de idade reclamou de dores no tórax inferior e abdome por dois meses. Seu clínico geral detectou fraqueza em ambas as bases pulmonares e o encaminhou a um pneumologista. Em 23 de junho, ele foi admitido no hospital. Os exames revelaram um aumento no tamanho do fígado. Ele sempre consumiu álcool em grande quantidade. Os resultados bioquímicos foram:

Data	Bilirrubina µmol/L	ALP	AST	ALT U/L	LDH	γGT
23/6	24	1.540	83	98		719
1/7	25	2.170	80	107	430	1.020

- Qual o seu diagnóstico diferencial a partir dos resultados do teste de função

hepática?

- Como a AFP pode ser útil neste caso? *Comentário na p. 170.*

Nota clínica

Às vezes, um homem pode ser utilizado como controle negativo quando sua parceira usa um teste de gravidez de farmácia. O teratoma dos testículos possui um pico de incidência em homens por volta dos 20 anos e este tumor frequentemente secreta grandes quantidades de HCG. Isto levará a um teste de gravidez com resultado falso positivo neste homem. Este achado deve ser levado seriamente em consideração e avaliado imediatamente.

Marcadores tumorais

- O principal uso dos marcadores tumorais é no monitoramento do tratamento, apesar de eles também serem úteis na avaliação, diagnóstico, prognóstico e acompanhamento a longo prazo.
- A calcitonina é utilizada para avaliar parentes e familiares de um paciente com carcinoma medular da tireoide.
- AFP, paraproteínas, antígeno específico da próstata e uma variedade de hormônios são úteis no estabelecimento do diagnóstico de certos tumores.
- AFP e HCG possuem valor preditivo no desfecho de tumores de células germinativas não seminomatosos.

71 Neoplasias endócrinas múltiplas

Neoplasias endócrinas múltiplas (NEM) são síndromes de predisposição tumoral herdadas, caracterizadas por tumores em duas ou mais glândulas endócrinas. As manifestações clínicas destas síndromes resultam tanto pela superprodução hormonal pelos tumores quanto pelos efeitos adversos do crescimento tumoral. A herança é autossômica dominante.

NEM 1

Um diagnóstico clínico de NEM 1 pode ser realizado se o paciente tiver pelo menos dois dos seguintes:

- adenoma da paratireoide
- tumor pancreático endócrino
- adenoma hipofisário
- adenoma do córtex adrenal
- tumor carcinoide.

As frequências aproximadas destes tumores em NEM 1 estão mostradas na [Figura 71.1](#). O gene inativado em NEM 1 é um gene de supressão tumoral, o produto proteico do qual (menin) normalmente inibe genes envolvidos na proliferação celular. As mutações gênicas em NEM 1 podem levar invariavelmente a tumores endócrinos, mas familiares carreando a mesma mutação em NEM 1 podem ter manifestações clínicas da síndrome completamente diferentes. O teste genético para NEM 1 permite o reconhecimento precoce e remoção cirúrgica dos tumores. No passado, pacientes com NEM 1 morreram de, por exemplo, úlcera péptica devido ao gastrinoma ou nefrolitíase resultante de hiperparatireoidismo.

Tumores hipofisários em NEM 1 muito frequentemente produzem pró-lactina em excesso, mas às vezes produzem ACTH ou hormônio do crescimento, resultando na doença de Cushing ou acromegalia, respectivamente. Os tumores pancreáticos podem produzir gastrina, insulina, polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP), glucagon ou somatostatina, resultando em aspectos clínicos característicos. Os tumores adrenocorticiais vistos em NEM 1 são frequentemente não funcionais.

NEM 2

Em NEM 2 o gene RET (REarranjado durante a Transfecção) codifica um receptor de tirosina quinase para uma família de fatores de crescimento. Ao contrário de NEM 1, diferentes mutações deste gene estão associadas a tumores específicos ou combinações tumorais. Clinicamente, NEM 2 apresenta-se como vários fenótipos distintos.

NEM 2A

O carcinoma medular da tireoide (CMT) está presente, frequentemente com feocromocitoma ou hiperparatireoidismo (Fig. 71.1). O feocromocitoma é bilateral em cerca de 50% dos casos afetados.

NEM 2B

O CMT está presente novamente, junto com feocromocitomas, mas os adenomas da paratireoide são raros. Aspectos adicionais específicos de NEM 2B incluem ganglioneuromas da mucosa no trato gastrointestinal e hábito Marfanoide. NEM 2B apresenta-se em idade mais precoce do que NEM 2A e traz um pior prognóstico.

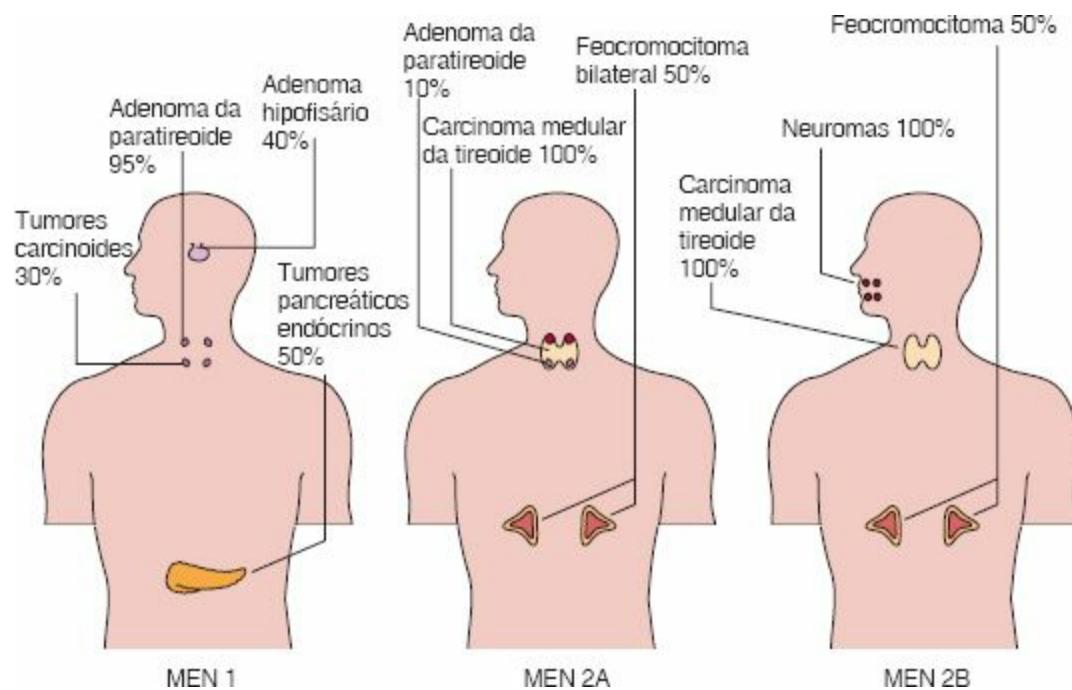


Fig 71.1 **Tumores associados a síndromes NEM.** As porcentagens são aproximadas.

Carcinoma medular da tireoide familiar

Este carcinoma compartilha muitos dos aspectos genéticos e clínicos de NEM 2, mas os feocromocitomas e os adenomas da paratireoide ocorrem menos

frequentemente.

Avaliação e tratamento

Alguns dos tumores endócrinos associados a NEM, por exemplo, adenomas da paratireoide e hipofisário, são comuns e raramente fazem parte de uma síndrome mais ampla. Deve-se suspeitar de NEM quando estes tumores se apresentarem precocemente (<35 anos), ou quando há histórico familiar de tumores associados a NEM. Em contraste, tumores pancreáticos endócrinos são raros e seu diagnóstico deve promover avaliação bioquímica de rotina para, por exemplo, hiperparatireoidismo ou prolactinoma. Nos casos que NEM é diagnosticado, todos os familiares devem ser avaliados.

Todos os carreadores de mutações NEM desenvolverão um ou outro tumores endócrinos associados. A avaliação bioquímica periódica possui um papel importante no acompanhamento dos carreadores identificados. Entretanto, *a confirmação ou a exclusão definitiva da predisposição para NEM de um indivíduo requer teste genético*. Em alguns casos, um teste de provação pode ser necessário (Fig. 71.2).

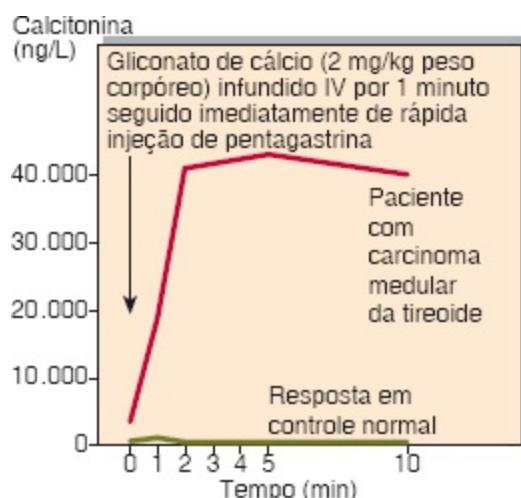


Fig 71.2 Teste de provação de cálcio e pentagastrina de secreção de calcitonina.

Há uma resposta exagerada à provação combinada de cálcio e pentagastrina em um paciente com carcinoma medular da tireoide.

Tabela 71.1 Moléculas selecionadas que regulam a função gastrointestinal Substância

Serotonina	Tipo de regulador	Principal ação
Gastrina	Hormônio	Ácido gástrico e secreção de pepsina
Colecistocinina (CCK)	Hormônio	Secreção de enzima pancreática
Secretina	Hormônio	Secreção de bicarbonato pancreático
Polipeptídeo inibidor gástrico (GIP)	Hormônio	Melhora a liberação de insulina mediada por glicose, inibe a secreção de ácido gástrico

Polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP)	Neurotransmissor	Relaxamento da musculatura lisa. Estimula a secreção de bicarbonato pancreático
Motilina	Hormônio	Inicia a motilidade intestinal interdigestiva
Somatostatina	Hormônio Neurotransmissor Parácrino	Numerosos efeitos inibitórios
Polipeptídeo pancreático (PP)	Hormônio Parácrino	Inibe a secreção de bicarbonato pancreático e proteína
Encefalinas	Neurotransmissor	Ações do tipo opiáceo
Substância P	Neurotransmissor Parácrino	Contração da musculatura lisa

A remoção cirúrgica profilática de glândulas predispostas pode ser indicado quando a certeza de apresentação cancerosa precoce é alta. Em particular, a tireoidectomia é recomendada para crianças em idade pré-escolar que carreiam mutações RET com o pior prognóstico.

O conceito CDPA

Tumores carcinoides e de ilhas pancreáticas são vistos em síndromes NEM, mas também ocorrem esporadicamente. Eles se originam em células neuroendócrinas especializadas que têm a capacidade de captação e descarboxilação do precursor de amina (CDPA). Alguns dos peptídeos e aminas secretados por essas células atuam como hormônios clássicos, sendo liberados pela corrente sanguínea, enquanto outros são reguladores parácrinos ou neurotransmissores locais ([Tabela 71.1](#)). A superprodução de peptídeos ou aminas por tumores dá origem a síndromes associadas a tumores.

Tumores carcinoides

Estes tumores se originam mais comumente no apêndice e na região ileocecal onde o intestino anterior e o intestino médio se encontram. Os tumores carcinoides podem converter até metade do consumo diário de triptofano em serotonina, cuja secreção causa efeitos clínicos distintos, conhecidos como a síndrome carcinoide. Esta síndrome é caracterizada por rubor, diarreia e, às vezes, doença da válvula cardíaca. Tumores carcinoides intestinais apenas produzem a síndrome carcinoide se fizerem metástase no fígado, enquanto carcinoides extra-intestinais, por exemplo, brônquico, que não são drenados para a circulação portal, podem causar a síndrome mesmo na ausência de metástase. A serotonina pode ser medida diretamente no plasma ou nas plaquetas, mas o diagnóstico é feito mais frequentemente com medidas de seu metabólito, ácido 5-hidroxindolacético na urina ([Fig. 71.3](#)).

Insulinomas

Estes são os tipos mais comuns de tumores endócrinos pancreáticos.

Outros

Gastrinomas, VIPomas, glucagonomas e somatostatinomas são todos raros ou muito raros.

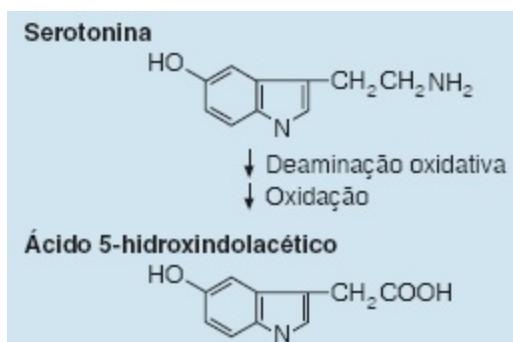


Fig 71.3 **Serotonina e seu metabólito urinário ácido 5-hidroxindolacético.** Certos alimentos, como bananas e tomates, contêm ácido 5-hidroxindolacético e podem interferir na determinação urinária.



Nota clínica

Inibidores da bomba de prótons (PPIs), como omeprazol, são amplamente utilizados para tratar úlceras pépticas. Eles podem causar um aumento na concentração de gastrina plasmática para valores que podem sugerir a presença de gastrinoma. Estas drogas devem ser interrompidas antes de as amostras serem coletadas para medições de gastrina.

Caso clínico 57

Um homem de 50 anos de idade foi indicado para um neurologista após um histórico de seis meses de dor de cabeça severa. Verificou-se que ele estava levemente hipertenso. Ureia, eletrólitos, testes de função hepática e LFTs estavam normais. A única anormalidade inicial notada foi uma concentração sérica de cálcio ajustada para 2,80 mmol/L.

- Quais outras análises devem ser requeridas para este paciente? Comentário na p. 170.

Neoplasias endócrinas múltiplas

- Neoplasias endócrinas múltiplas são síndromes herdadas de predisposição cancerosa.
- O diagnóstico de NEM deve estimular a avaliação imediata dos familiares.
- A remoção cirúrgica profilática de glândulas endócrinas deve ser apropriada.

- A síndrome carcinoide é relacionada com a superprodução de serotonina.
- Tumores de células das ilhas pancreáticas são raros.

72 Hiperuricemias

Ácidos nucleicos contêm bases de dois tipos diferentes, pirimidinas e purinas. O catabolismo das purinas, adenina e guanina produz ácido úrico. Na concentração fisiológica do íon hidrogênio, o ácido úrico é majoritariamente ionizado e ocorre no plasma como urato de sódio (Fig. 72.1). Uma concentração de urato sérico elevada é conhecida como hiperuricemias. O ácido úrico e o urato de sódio são moléculas relativamente insolúveis que precipitam rapidamente de soluções aquosas como urina ou fluido sinovial (Fig. 72.2). A consequência disto é a condição médica chamada gota.

Formação e excreção de urato

O urato é formado de três formas. Estas são:

- por síntese *de novo*
- pelo metabolismo de DNA, RNA e outras moléculas endógenas contendo purinas, como ATP
- pela quebra de ácidos nucleicos da alimentação.

O urato é excretado de duas formas:

- *Pelos rins.* A maior parte do urato é excretada pelos rins. O processamento renal do urato é complexo. Ele é livremente filtrado no glomérulo, mas 99% é reabsorvido no túbulo proximal. Os túbulos distais também secretam urato, mas, mais uma vez, grande parte é reabsorvida. A quantidade de urato excretada na urina é aproximadamente 10% daquela filtrada no glomérulo.
- *Pelo intestino.* Pequenas quantidades de urato são excretadas no intestino onde são clivadas por bactérias. Este processo é chamado de uricólise.

As concentrações de urato no soro são mais altas em homens do que em mulheres. Mesmo dentro do intervalo de referência, o urato sérico está próximo do seu limite de solubilidade aquosa. A presença de proteína ajuda a manter a molécula em solução. Um alto urato sérico pode surgir da formação elevada de urato ou da excreção reduzida. As causas comuns de hiperuricemias estão resumidas na Figura 72.3. As causas genéticas da hiperuricemias são conhecidas como distúrbios primários, mas também existem causas secundárias. A maior parte das causas primárias ocorre devido à excreção reduzida de urato (90% dos

casos) e não da produção elevada (10%).

Síndrome de Lesch-Nyhan

Um distúrbio genético que deve ser considerado separadamente é a síndrome de Lesch-Nyhan, uma desordem ligada ao X causada pela deficiência da hipoxantina-guanina fosforribosil transferase, uma enzima envolvida na recuperação de bases purina para ressíntese de nucleotídeos de purina. A síndrome é caracterizada clinicamente pela produção excessiva de ácido úrico, hiperuricemia e problemas neurológicos que incluem automutilação e retardo mental.

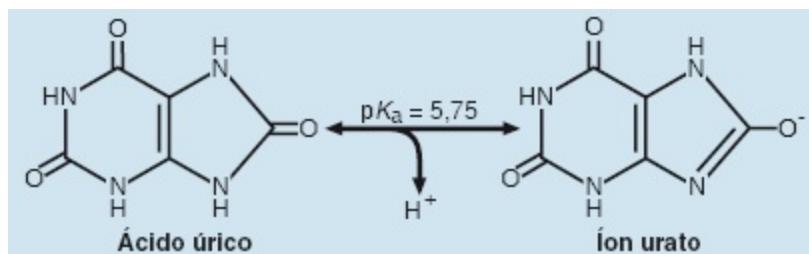


Fig 72.1 Ácido úrico e urato.

Gota

A gota é uma síndrome clínica caracterizada pela hiperuricemia e artrite aguda recorrente. Enquanto todos os pacientes que desenvolvem gota terão tido hiperuricemia em algum momento no desenvolvimento da doença, apenas uma minoria de pacientes com hiperuricemia desenvolvem gota. A razão para isto não é conhecida.

A gota aguda é deflagrada pela deposição tecidual de cristais de urato de sódio que causam uma intensa resposta inflamatória. Na situação crônica, depósitos tofáceos de urato de sódio podem se formar nos tecidos (Fig. 72.4). A gota é exacerbada pelo álcool e a razão para isto é a sobrecarga. O etanol em excesso pode causar o acúmulo de ácidos orgânicos que competem com a secreção tubular de ácido úrico. Desordens como intoxicação por etanol, cetoacidose diabética e fome levam a elevações de ácido láctico, ácido β -hidroxibutírico, ácido acetoacético e causarão hiperuricemia.

Tratamento

Os sintomas de gota aguda respondem a drogas anti-inflamatórias como a indometacina, mas deve-se notar que essas drogas não têm efeito direto nos níveis de urato sérico. Aspirina em dose baixa deve ser evitada, uma vez que inibe

a excreção renal de urato. O tratamento também deve ser direcionado à hiperuricemias. Drogas como a probenecida, que promovem a excreção de urato, podem ser utilizadas profilaticamente. Uma dieta pobre em purinas e álcool pode ser prescrita na tentativa de reduzir a concentração plasmática de urato. Alopurinol, um inibidor específico da enzima xantina oxidase que catalisa a oxidação da hipoxantina até xantina e ácido úrico, também pode ser efetivo na redução da concentração de urato.

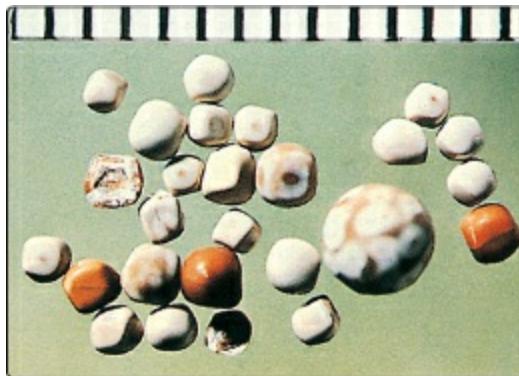


Fig 72.2 **Cálculos (pedras) de urato do trato urinário.**

Um número de outras artropatias cristalinas podem se apresentar como gota, mas não estão associadas à hiperuricemias (também chamadas de *pseudogota*). Notavelmente, a pseudogota ocorre devido à deposição de cristais de pirofosfato de cálcio.

Doença renal e hiperuricemias

A doença renal é uma complicação comum da hiperuricemias. Muitos tipos de doenças renais já foram identificados. O mais comum é a nefropatia de urato, causada pela deposição de cristais de urato no tecido renal ou trato urinário para formar pedras de urato. Esta doença pode ser associada à hiperuricemias crônicas. A insuficiência renal aguda pode ser causada pela rápida precipitação de cristais de ácido úrico que ocorrem comumente durante o tratamento de pacientes com leucemias e linfomas. Na síndrome da "lise tumoral aguda" (p. 139), os ácidos nucleicos são liberados como resultado da quebra de células tumorais, e são rapidamente metabolizados como ácido úrico e, às vezes, resultam em concentrações muito altas, precipitando gota ou nefropatia. Nesses casos, a urato oxidase pode ser administrada profilaticamente para metabolizar de ácido úrico a alantoína, que é seguramente excretada pelos rins.

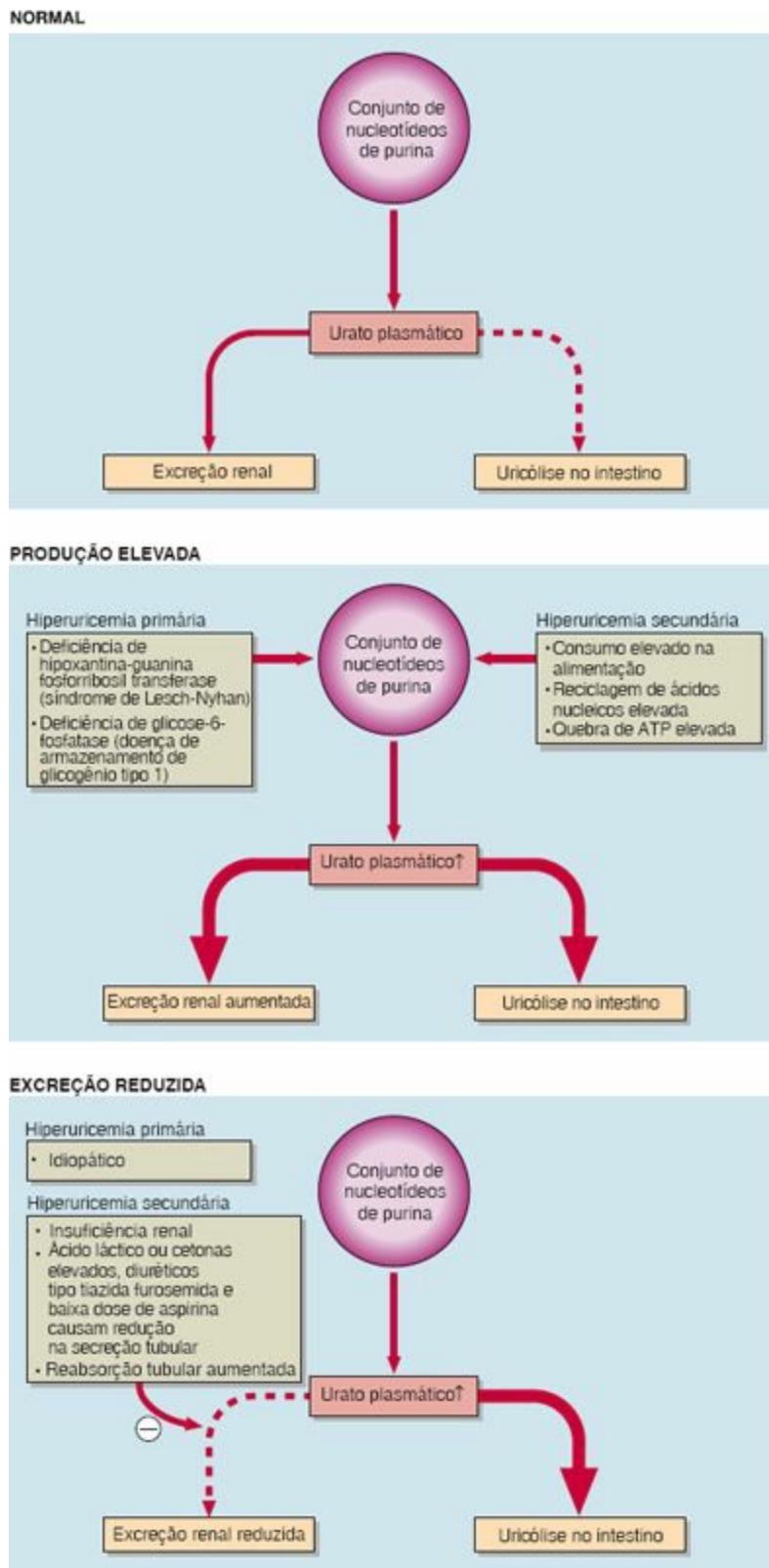


Fig 72.3 As causas da hiperuricemia.

Urato na gravidez

O urato sérico é de grande valor no monitoramento do bem-estar da mãe na hipertensão associada à gravidez (pré-eclampsia), junto com outros marcadores como a pressão sanguínea, a excreção de proteínas na urina e a depuração de

creatinina (p. 153).



Fig 72.4 **Depósitos tofáceos de urato de sódio nos tecidos.**

Caso clínico 58

Um homem de 50 anos de idade acordou com dor severa no dedo do pé esquerdo. Ele estava tremendo e febril e a dor tornou-se tão intensa que ele não conseguiu suportar nem o peso dos lençóis.

- Quais testes bioquímicos ajudariam a fechar o diagnóstico? *Comentário na p. 170.*



Nota clínica

O diagnóstico definitivo de gota é feito pela examação do fluido sinovial de uma articulação agudamente inflamada. Cristais de urato de sódio serão observados dentro de leucócitos polimorfonucleares vistos em luz polarizada.

Hiperuricemia

- O ácido úrico é formado pela quebra de purinas endógenas e exógenas.
- A hiperuricemia pode ser causada por:
 - taxa elevada de síntese de purina
 - taxa elevada de reciclagem de ácidos nucleicos, como nas malignidades, dano tecidual ou fome
 - excreção renal reduzida.
- A hiperuricemia é um fator de risco para gota que ocorre quando cristais de urato são depositados nos tecidos.
- A hiperuricemia é agravada por dieta rica em purinas e álcool.

73 Miopatia

Miopatias são condições que afetam os músculos e levam a fraqueza e/ou atrofia. Podem ser causadas por fatores congênitos (como as distrofias musculares), por infecção viral ou por dano agudo devido à anóxia, infecções, toxinas ou drogas. A desnervação muscular é a maior causa de miopatia. A fraqueza muscular pode ocorrer devido à falta de moléculas produtoras de energia ou insuficiência no balanço de eletrólitos, dentro e na vizinhança das células musculares, necessário à função neuromuscular.

O músculo normal que é utilizado em excesso pode ficar fraco ou ter espasmos até poder descansar. Em casos severos de uso muscular em excesso, especialmente quando os movimentos são fortes e erráticos, como ocorrem durante convulsões, as células musculares podem sofrer danos. Células musculares severamente danificadas liberam seu conteúdo, por exemplo, mioglobina, uma condição conhecida como rabdomiólise.

Fraqueza muscular

A fraqueza muscular, que pode ou não progredir para rabdomiólise, possui muitas causas (Fig. 73.1). O diagnóstico da condição dependerá do cenário clínico e incluirá a investigação de desordens genéticas por análise enzimática ou cromossômica, exames endócrinos e busca por efeitos de drogas. Causas por infecção podem ser diagnosticadas pelo isolamento do organismo relevante ou pelo anticorpo relacionado, mas frequentemente o organismo não é detectado. Esses casos, conhecidos como encefalite miálgica (EM), síndrome pós-viral ou síndrome da fadiga crônica, são relativamente comuns e são considerados atualmente como doenças genuínas, pois formalmente considerava-se que elas eram psicossomáticas.

Investigação

Em todos os casos de fraqueza muscular, os eletrólitos séricos devem ser verificados junto com a creatina quinase (CK). Um histórico completo do uso de fármacos deve ser realizado para excluir causas farmacológicas ou toxicológicas, além disso, um histórico de abuso de álcool deve ser excluído. Estudos de eletrofisiologia neuromuscular devem ser realizados para detectar neuropatias. Quando se suspeita de uma causa genética ou metabólica (Tabela 73.1),

laboratórios especializados devem ser envolvidos nas investigações logo de início. Os exames incluem medida do lactato no plasma (e no líquido cefalorraquidiano) e testes especializados metabólicos do sangue, líquido cefalorraquidiano e urina; biópsia muscular para estudos histopatológicos e medidas de enzimas musculares também podem ser indicadas. Em contraste com a rabdomiólise, a CK sérica pode, às vezes, estar normal em desordens miopáticas, especialmente na condição crônica e se a massa muscular for reduzida.

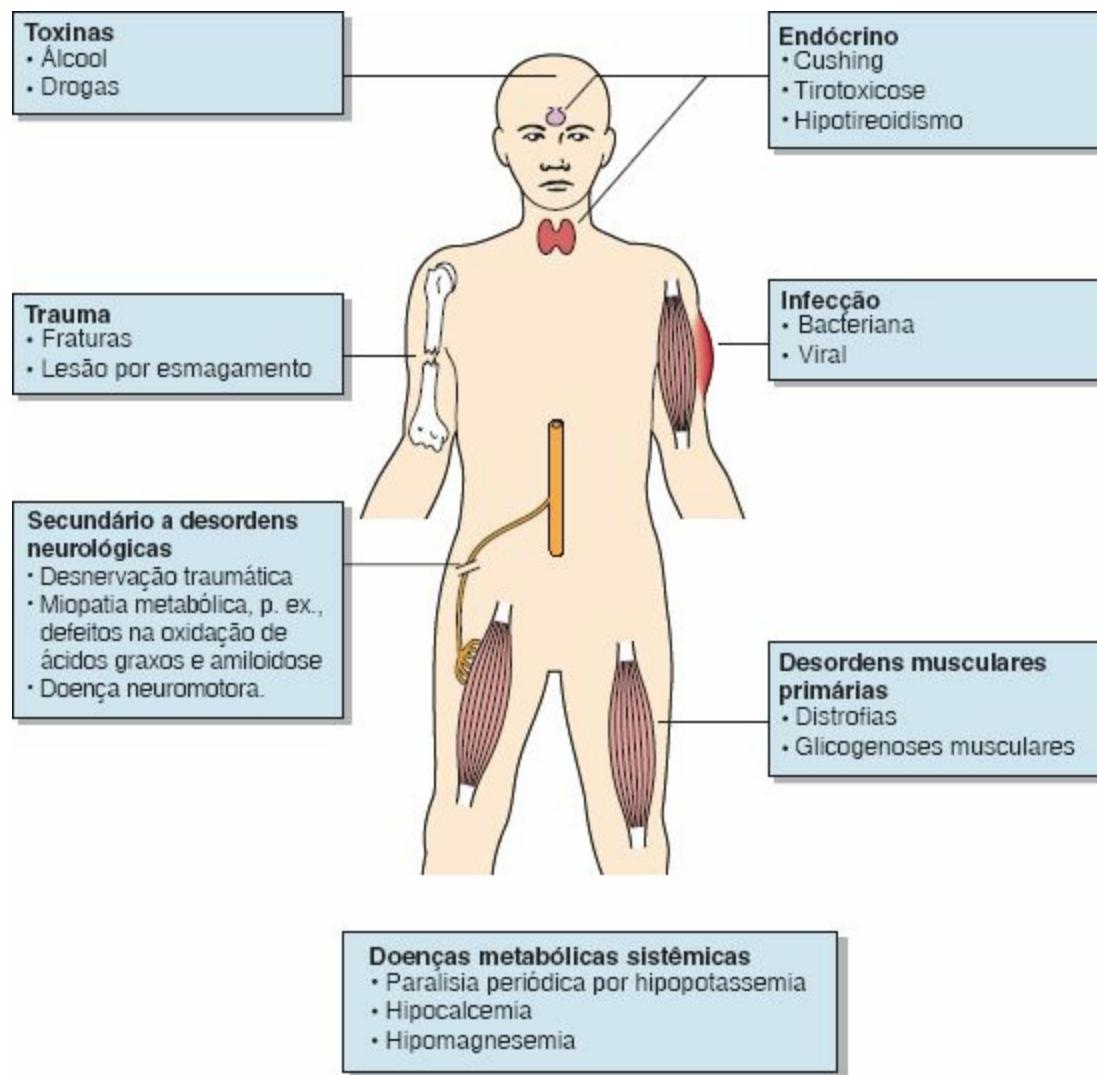


Fig 73.1 Causas de miopatia, com mudanças na creatina quinase (CK) sérica associadas.

Rabdomiólise

As células musculares que sofreram danos deixarão vazar creatina quinase no plasma. Essa enzima existe em diferentes isoformas. A CK-MM ou CK total é utilizada como um índice de dano muscular esquelético. Níveis séricos muito altos podem ser esperados em pacientes que tiveram convulsões ou possuem dano muscular devido a choque elétrico ou injúria por esmagamento. As concentrações de creatina quinase podem também estar altas em crises agudas

na distrofia muscular.

As células musculares danificadas também deixarão vazar mioglobina. Este composto armazena oxigênio nas células musculares para liberação em condições de hipóxia, como ocorre durante exercício intenso. A curva de dissociação da mioglobina é comparada com a da hemoglobina na [Figura 73.2](#). Ela entrega o oxigênio apenas quando a PO_2 cai para 3 kPa. Quando as células musculares tornam-se anóxicas ou estão danificadas por trauma, a mioglobina é liberada no plasma. Ela é filtrada pelo glomérulo e excretada na urina, que apresenta, então, aparência laranja ou marrom; no teste de imersão da vareta na urina, a mioglobina dá uma falsa reação positiva para a presença de sangue, o que leva a erros no diagnóstico de hematúria. As células musculares danificadas também liberam grandes quantidades de íons potássio e fosfato, levando a hiperpotassemia e hiperfosfatemia; a hipocalcemia potencialmente séria pode se desenvolver devido à ligação do cálcio por ácidos graxos e ácidos intracelulares orgânicos liberados.

Tabela 73.1 Causas metabólicas da miopatia

- Defeitos na oxidação de ácidos graxos
- Desordens de armazenamento de glicogênio
- Doenças de Pompe e Fabry
- Deficiência de mioadenilato deaminase
- Deficiência de carnitina-palmitoil transferase
- Defeitos na cadeia respiratória (transporte de eletrólitos)

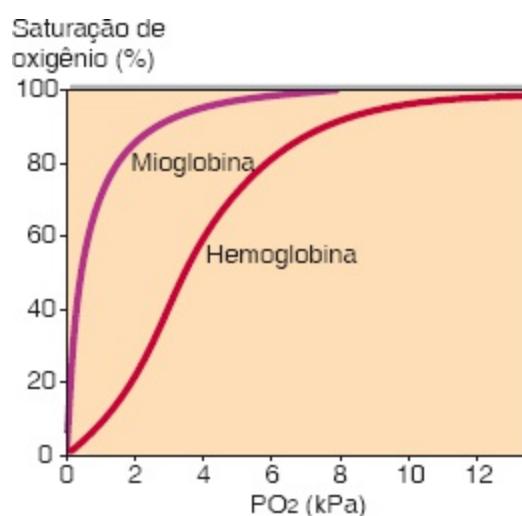


Fig 73.2 Comparação de curvas de saturação de oxigênio para hemoglobina e mioglobina.

O dano muscular severo é frequentemente acompanhado de uma redução no volume sanguíneo. Isso pode ocorrer diretamente ou como resultado de hemorragia em trauma severo, ou indiretamente devido ao sequestro de fluido no tecido danificado. O choque resultante frequentemente causa insuficiência renal aguda.

A mioglobina *per se* não é nefrotóxica, mas a acidose que a acompanha e a depleção do volume de líquido levam a uma necrose tubular aguda. Adicionalmente, a mioglobina em pH ácido é convertida a hematina, que produz radicais livres e causam nefrotoxicidade direta. Crianças com distrofia muscular não desenvolvem insuficiência renal apesar de possuírem níveis elevados de mioglobina na urina por muitos anos.

Investigação e tratamento

O laboratório de bioquímica tem um papel importante no diagnóstico e investigação da rabdomiólise (Fig. 73.3). Incluindo:

- creatina quinase total sérica, que permite a realização do diagnóstico e monitoramento para avaliar a recuperação e o prognóstico
- ureia e eletrólitos, para ver evidências de disfunção renal
- observação do abuso de álcool e drogas, para ver causas específicas.

Pela seção anterior, pode-se esperar que a mioglobina da urina ou do plasma seja um marcador sensível de dano muscular. A mioglobina é, de fato, muito sensível. Mesmo pequenos danos musculares que não instigam exame ou tratamento levarão à liberação de mioglobina, o que limita seu uso.

O tratamento é direcionado para a manutenção da perfusão tecidual e o controle do balanço de eletrólitos. Incluindo:

- monitoramento cardíaco
- controle de hiperpotassemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia.

A hemodiálise pode ser necessária quando a função renal estiver severamente comprometida.

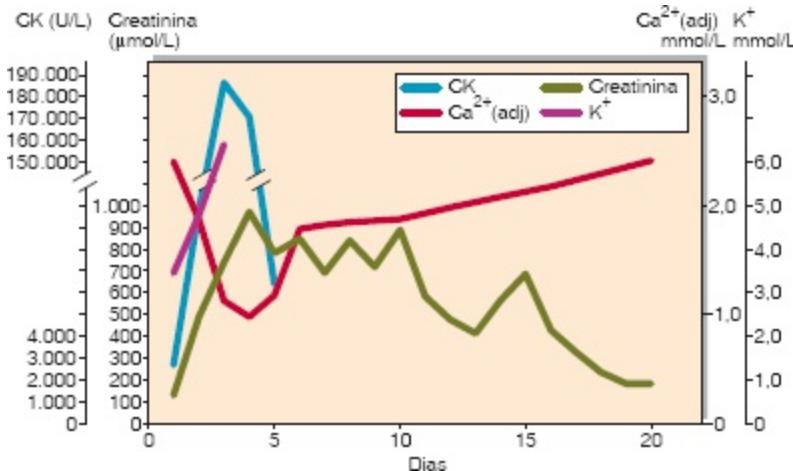


Fig 73.3 Resultados bioquímicos seguidos de rabdomiólise em um paciente que teve superdosagem de droga.

Distrofia muscular de Duchenne

Esta desordem recessiva ligada ao X resulta de anormalidades no gene da distrofina. Clinicamente, é caracterizada pela progressiva fraqueza muscular, geralmente em meninos, a partir dos 5 anos. Uma CK sérica muito alta pode preceder o estabelecimento dos sintomas, mas, com o avanço da doença, os níveis de CK caem. Aproximadamente 75% das mulheres portadoras também possuem níveis elevados de CK.



Nota clínica

A investigação da fraqueza muscular em um paciente mais idoso deve sempre incluir medidas de potássio, magnésio e cálcio séricos. A hipopotassemia, a hipocalcemia e a hipomagnesemia podem todas se desenvolver insidiosamente. A correção pode resultar em melhora dramática.

Caso clínico 59

Um trabalhador de 41 anos de idade foi admitido no hospital. Ele entrou em colapso e apresentava um histórico de quatro dias de sintomas parecidos com gripe, com tremores, mialgia, dores de cabeça, dispneia, vômitos e diarreia.

Enzimas séricas (na admissão)

AST	ALT	LDH	CK
_____	_____	_____	_____
149	88	1.330	6.000

- Quais tecidos podem ter contribuído para as altas atividades das enzimas séri-cas?
- Quais testes podem ajudar a identificar a(s) fonte(s) da elevação de enzimas?
Comentário na p. 170.

Desordens musculares esqueléticas

- A fraqueza muscular é uma reclamação comum com uma grande variedade de causas.
- A análise bioquímica de fraqueza muscular pode oferecer o rápido diagnóstico e o tratamento efetivo quando mudanças iônicas são a causa.
- A análise de enzimas intracelulares de biópsias musculares pode prover um diagnóstico em algumas desordens herdadas.
- Células musculares severamente danificadas liberam potássio, creatina quinase, mioglobina e fosfato.

- A rhabdomiólise severa, por exemplo, seguida de lesão, é uma causa importante de insuficiência renal aguda.

74 Bioquímica nos idosos

No ano de 2050, mais de 20% da população mundial estará acima dos 65 anos de idade. Conforme a população envelhece, mais recursos clínicos bioquímicos deverão ser direcionados aos problemas da população idosa.

Há considerável variação no início das mudanças funcionais dos sistemas do organismo devido à idade. Muitos órgãos mostram declínio gradual da função mesmo na ausência de doenças. Porém, como sempre há considerável reserva funcional, não há consequências clínicas. O problema da bioquímica clínica é diferenciar entre as mudanças bioquímicas e fisiológicas que fazem parte do envelhecimento e fatores que são de fato indicadores de uma doença. Só porque o resultado de um teste bioquímico em um paciente idoso está diferente daquele de um jovem, não significa que uma patologia esteja presente. A creatinina sérica é um exemplo. A função renal se deteriora com a idade (Fig. 74.1), mas a creatinina sérica de 140 $\mu\text{mol/L}$ em uma mulher de 80 anos de idade não deve ser preocupante. De fato, este resultado de creatinina pode representar uma notável taxa de filtração glomerular considerando a idade da paciente.

A interpretação dos exames bioquímicos em idosos requer que os laboratórios restabeleçam as janelas de referência para muitos dos testes realizados.

Doença em idosos

Algumas doenças são encontradas com mais frequência em idosos do que em jovens. Além disso, as doenças comuns podem se apresentar diferentemente da forma como ocorrem em jovens. Os pacientes idosos podem ter mais de uma doença ou tomar vários medicamentos que mimetizam ou mascaram a apresentação normal da doença.

A admissão de um paciente para avaliação geriátrica envolve um grau de “varredura” bioquímica que pode apontar em direção à presença de desordens das quais não se suspeita (Tabela 74.1).

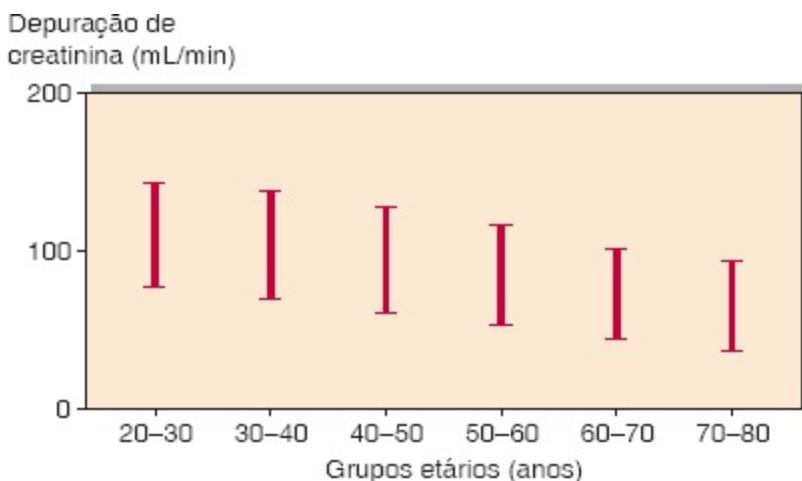


Fig 74.1 **Queda no intervalo de referência da depuração da creatinina relacionada à idade.**

As doenças metabólicas podem ocorrer mais comumente nos idosos e podem se apresentar de formas inesperadas como:

- doença da tireoide
- diabetes melito
- doença renal
- doença hipofisária
- função gonadal alterada
- doença óssea.

Doença da tireoide

A disfunção da tireoide é comum nos idosos. O diagnóstico pode ser negligenciado, uma vez que muitas das manifestações clínicas da doença podem ser interpretadas de maneira errada como sendo parte do processo normal de envelhecimento (Fig. 74.2). As apresentações raras são comuns em, por exemplo, pacientes idosos com hipertireoidismo, pois eles têm maior suscetibilidade de apresentar efeitos cardíacos relacionados ao aumento do hormônio tireoide do que os jovens.

A interpretação dos resultados de TSH, T₄ e T₃ pode não ser clara e direta na população idosa uma vez que estes pacientes geralmente têm mais de uma enfermidade ativa. Um paciente com uma doença não severa na tireoide pode apresentar baixo T₄, T₃ e TSH (p. 91). A função da tireoide de um paciente só pode ser satisfatoriamente investigada na ausência de doenças que não são da tireoide. Pacientes idosos também podem estar tomando medicamentos que afetam a função da tireoide (Tabela 74.2).

A hipotermia é frequentemente vista em um paciente idoso. É importante estabelecer se há uma desordem endócrina subjacente como a doença da tireoide, ou mesmo uma hipofunção adrenal ou hipofisária (Fig. 74.3).

Tabela 74.1 Avaliação bioquímica em um paciente geriátrico

Teste	Condições associadas
Potássio	Hipopotassemia
Ureia e creatinina	Doença renal
Cálcio, fosfato e fosfatase alcalina	Doença óssea
Proteína total, albumina	Estado nutricional
Glicose	Diabetes melito
Testes de função da tireoide	Hipotireoidismo
Análise hematológica e sangue oculto fecal	Sangue e distúrbios de sangramento

Tabela 74.2 Drogas comuns conhecidas por afetar a ação da tireoide

Efeito	Drogas
Aumento da TBG	Estrogênios
Redução da TBG	Androgênios, glicocorticoides
Inibição da ligação de TBG	Fenitoína, salicilatos
Supressão de TSH	L-DOPA, glicocorticoides
Inibição da secreção de T ₄	Lítio
Inibição da conversão T ₄ -T ₃	Amiodarona, propanolol
Reducz a absorção oral de T ₄	Colestiramina, colesterol

Diabete melito

O diabetes melito é comum na idade avançada (Fig. 74.4). Fatores genéticos e obesidade contribuem para a resistência à insulina que acompanha o desenvolvimento de NIDDM (pp. 62-63).

A tolerância à glicose diminui com a idade, mesmo na ausência de diabetes melito; e o limite renal para glicose aumenta. Essas observações podem tornar difícil o diagnóstico de diabetes melito em um paciente idoso.

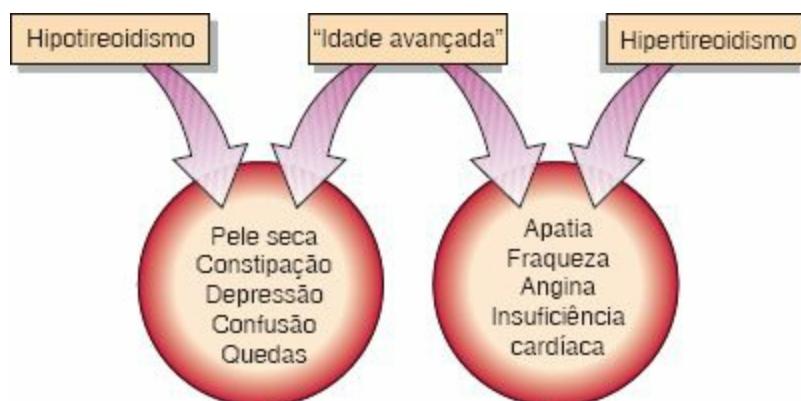


Fig 74.2 As manifestações clínicas da doença da tireoide podem ser interpretadas de maneira errada como

características do envelhecimento “normal”.

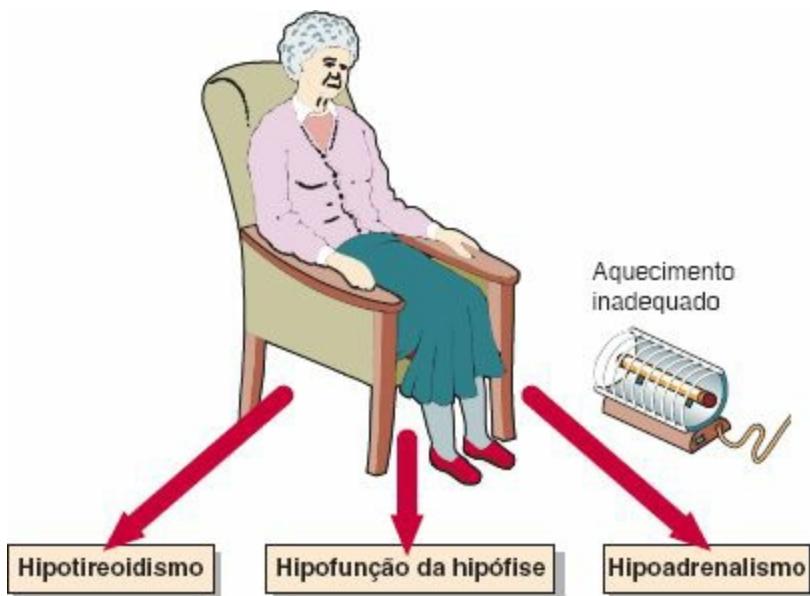


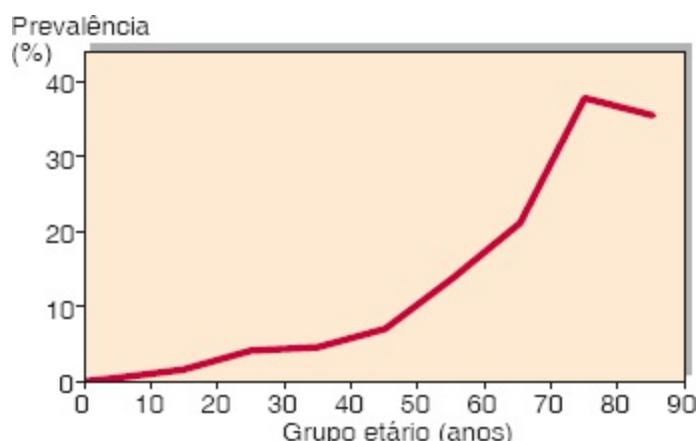
Fig 74.3 Possíveis razões para a hipotermia no paciente idoso.

Doença renal

A função renal se deteriora gradualmente ao longo da vida, como visto pelo aumento do limite superior dos intervalos de referência para ureia e creatinina ajustados pela idade. A depuração da creatinina cai, apesar da quantidade de creatinina produzida diminuir em consequência da perda de massa muscular. Um grau de insuficiência cardíaca pode reforçar essa queda. A habilidade dos rins de concentrar urina e excretar urina diluída decai com a idade.

Doença hipofisária

Com o avanço da idade, a glândula hipófise diminui e a incidência de microadenomas e necrose focal aumentam. A secreção de gonadotrofina e A-VP aumentam e a secreção do hormônio do crescimento diminui. A significância do último é assunto de muita pesquisa atualmente.



Função gonadal

Ambas as secreções de hormônios ovariano e testicular caem com a idade. A menopausa nas mulheres pode causar sintomas incômodos a curto prazo e doença óssea severa a longo prazo. Os benefícios da terapia de reposição hormonal pós-menopausa (TRH) são bem estabelecidos em relação aos sintomas da menopausa e a manutenção da estrutura óssea, apesar de o impacto sobre a doença coronariana permanecer controverso.

Doença óssea

A doença é, em geral, mais comum em pacientes idosos do que em jovens. A osteoporose é a doença óssea mais comum em idosos (p. 78). O risco de fratura do quadril aumenta dramaticamente com o aumento da idade devido à redução na massa óssea por unidade de volume. A perda óssea acelera quando a produção de estrogênio cai após a menopausa em mulheres, mas ambos os sexos mostram perda óssea gradual ao longo da vida. Os índices bioquímicos comuns de metabolismo de cálcio são normais em pacientes mesmo com osteoporose primária severa e, atualmente, não contribuem muito para o diagnóstico e o tratamento, exceto para garantir que outras condições complicadoras não estejam presentes.

A deficiência de vitamina D é uma causa de osteomalácia nos idosos, naqueles impedidos de sair de casa ou nos pacientes internados. A quantidade de vitamina D pode ser avaliada pela medida do principal metabólito circulante, o 25-hidroxicolecalciferol. Na osteomalácia severa deflagrada pela deficiência de vitamina D, o cálcio sérico cairá e haverá um aumento apropriado na secreção de PTH. A fosfatase alcalina estará elevada.

A doença de Paget é caracterizada pelo aumento da atividade osteoclástica que leva a um aumento da reabsorção óssea. A dor óssea pode ser particularmente severa. A fosfatase alcalina sérica está muito alta e a excreção de hidroxiprolina urinária está elevada.

O mieloma é frequentemente encontrado em pacientes idosos. Entretanto, apesar de uma boa parte da população idosa vir a apresentar a banda da paraproteína na eletroforese, apenas uma minoria terá mieloma manifestado.

Nutrição em pacientes idosos

As deficiências nutricionais são mais comuns nos idosos, especialmente naqueles negligenciados ou que não conseguem ingerir uma dieta balanceada. Recentes

evidências sugerem que esse é um fator de imunidade reduzida encontrada em todos os pacientes subnutridos, o que os deixa mais suscetíveis à infecção.

Caso clínico 60

Um homem de 72 anos de idade foi ao seu clínico geral apresentando um estado de confusão. No exame ele estava emaciado e apresentava polineuropatia motora e sensorial. Podia-se sentir o odor de álcool em seu hálito.

- Quais testes adicionais devem ser realizados? *Comentário na p.170.*



Nota clínica

Quando se detecta um problema bioquímico em um paciente idoso é importante lembrar que é altamente provável (em contraste com uma pessoa jovem) que mais de uma patologia esteja presente.

Bioquímica nos idosos

- O bioquímico clínico deve estar ciente da possibilidade de uma mudança em um parâmetro ser uma ocorrência normal da idade ou indicar a presença de uma doença.
- Doenças comuns em pacientes idosos podem se apresentar de forma diferente se comparadas aos jovens.
- Pacientes idosos podem ter prescrição de uma quantidade de medicamentos que complicarão a interpretação dos resultados.

75 Monitoramento fetal e diagnóstico pré-natal

Testes bioquímicos possuem importância limitada no monitoramento do desenvolvimento fetal, mas alguns componentes do sangue, da urina e do fluido amniótico maternos podem ser medidos para investigar uma possível patologia.

HCG

A gonadotrofina coriônica humana (HCG) é uma glicoproteína produzida pelas células coriônicas no embrião em desenvolvimento que é detectável por ensaios sensíveis poucos dias após a concepção. A medida de HCG é utilizada para confirmar a gravidez e forma a base dos testes de gravidez (p. 9). A rápida taxa de síntese dessa proteína no início da gravidez provê evidência sistêmica do blastocisto 24 horas após a implantação. A HCG continua a ser secretada pela placenta em desenvolvimento e as concentrações do soro e da urina aumentam durante as primeiras nove semanas de gravidez, então, caem gradualmente até o terceiro trimestre (Fig. 75.1). A função da HCG é manter a atividade do corpo lúteo, sustentando a síntese de progesterona. A medida de HCG também é importante em:

- Avaliar a viabilidade fetal na ameaça de aborto.
- Detectar a gravidez ectópica. A HCG não é elevada na taxa esperada. No primeiro trimestre da gravidez normal, ela dobra aproximadamente a cada 48 horas.
- Detectar e monitorar a mola hidatiforme e o coriocarcinoma. A HCG pode ser utilizada como um marcador tumoral para o diagnóstico e monitoramento destas malignidades trofoblásticas (pp. 140-141).

Função fetoplacentária

O lactogênio placentário humano (HPL) é sintetizado pela placenta. A concentração de HPL no sangue materno sobe durante a gravidez até o parto. Ele pode ser utilizado para monitorar a função placentária.

O estriol é um esteroide sintetizado pela ação combinada de enzimas no feto e na placenta. Sua concentração no sangue materno aumenta ao longo da gravidez e pode ser verificada na urina ou no sangue materno. O estriol já foi comumente utilizado para monitorar a função fetoplacentária.

Esses dois testes bioquímicos foram substituídos por exames físicos como ultrassom e cardiotocografia.

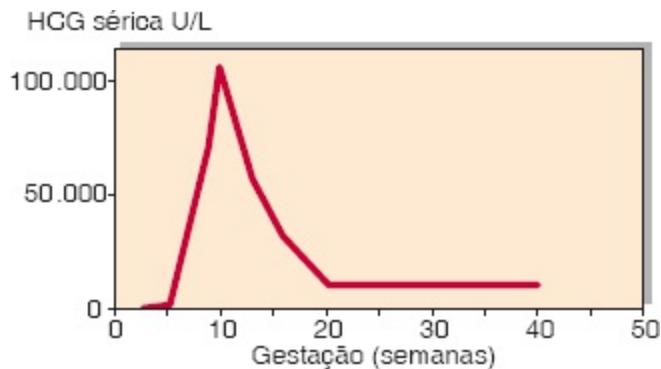


Fig 75.1 Concentração de HCG no sangue materno no início da gravidez.

Diagnóstico pré-natal

As técnicas de diagnóstico pré-natal são classificadas em dois grupos: invasivas e não invasivas (Tabela 75.1). O diagnóstico pré-natal pode ser requerido devido ao risco elevado de doenças hereditárias. Defeitos no tubo neural não podem ser normalmente previstos pelo histórico familiar e mulheres grávidas podem realizar testes para detectar estas desordens. Para maiores detalhes dos exames pré-natais ver páginas 154-155.

Alfa-fetoproteína

A alfa-fetoproteína (AFP) é uma pequena glicoproteína sintetizada pelo saco vitelínico e pelo fígado fetal e é uma proteína plasmática fetal muito importante. Devido ao seu tamanho, ela aparece na urina fetal, logo, está presente no fluido amniótico e no sangue materno. As concentrações de AFP aumentam no sangue materno até as 32 semanas de gestação em uma gravidez normal (Fig. 75.2).

Tabela 75.1 Técnicas de diagnóstico pré-natal

Invasivas	Amniocentese Amostragem do vilo coriônico Cordocentese Fetoscopia Biópsia de pele fetal Biópsia de fígado fetal
Não invasivas	Ultrassom Radiografia

A detecção de concentrações de AFP mais altas do que o normal pode sugerir defeitos no SNC, como anencefalia ou espinha bífida no início da gravidez, pois má formação do tubo neural estão associadas ao vazamento de proteínas do

plasma ou do líquido cefalorraquidiano no fluido amniótico. Consequentemente, as concentrações séricas de AFP materna sobem. Em alguns países, todas as mulheres grávidas no cuidado pré-natal têm a oportunidade de ter sua AFP sérica medida entre 16 e 18 semanas de gestação, com o aconselhamento apropriado. Quando se obtém um resultado alto, o teste deve ser repetido em uma nova amostra. Uma vez que outras possibilidades de AFP elevada, como datas erradas ou gravidezes múltiplas, forem excluídas, realiza-se uma amniocentese para determinar a presença de AFP no fluido amniótico. Altos níveis sugerem a presença de defeito no tubo neural.

A acetilcolinesterase do fluido amniótico (uma enzima achada em altas concentrações no tecido neural) também é utilizada em alguns centros para detectar má formação do feto.

As concentrações de AFP e HCG séricas e a idade da mãe devem ser consideradas juntas para avaliar o risco de desordens cromossômicas, como a síndrome de Down. Se o risco for alto, então, a amniocentese pode ser realizada para obter células para cariotipagem.

As células para o estudo de erros congênitos podem ser obtidas tanto por biópsia do vilo coriônico, que é geneticamente idêntico ao feto, ou pela cultura de células do fluido amniótico. Este último processo leva de 3 a 4 semanas. Ambos os estudos de enzimas e análise de DNA podem ser realizados nestas amostras de tecido.

Bilirrubina

A bilirrubina é medida no fluido amniótico para ajudar na avaliação do risco fetal na incompatibilidade de rhesus. Antígenos incompatíveis nas células vermelhas podem entrar na circulação materna vindos do feto no parto ou, raramente, devido à incompatibilidade na transfusão de sangue; anticorpos específicos para as células vermelhas são estimulados na mãe. Se uma mãe com Rh negativo tem um bebê com Rh positivo, estes anticorpos podem cruzar a placenta e reagir com antígenos específicos na membrana das células vermelhas do feto causando hemólise ([Fig. 75.3](#)). O caso é incomum na primeira gravidez, mas pode ser um aspecto de gestações subsequentes. A quebra de células vermelhas em excesso leva a anemia, superprodução de bilirrubina e, eventualmente, edema.

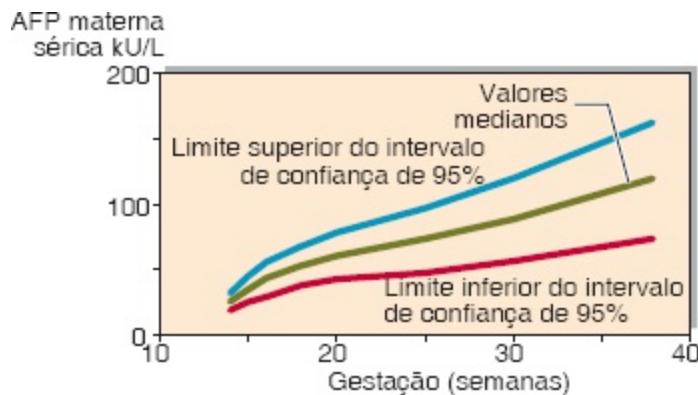


Fig 75.2 AFP no sangue materno durante a gravidez.

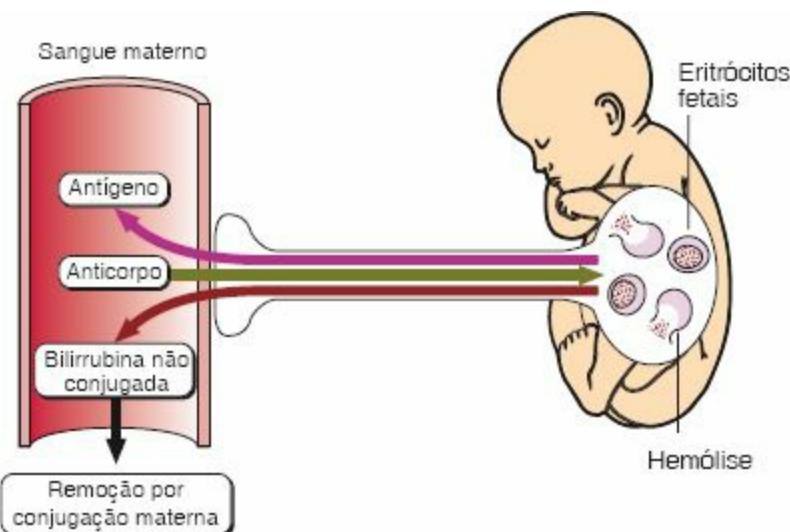


Fig 75.3 Hiperbilirrubinemia na incompatibilidade de rhesus.

Durante a vida fetal, a bilirrubina não conjugada cruza a placenta e é removida pela mãe, para que o bebê não nasça com icterícia. Entretanto, o bebê rapidamente se tornará ictérico logo após o nascimento. No útero, o nível de bilirrubina no fluido amniótico pode ser utilizado para prever a severidade da condição fetal. A amniocentese é realizada em mulheres que tiveram um feto afetado previamente e em mulheres que apresentam uma alta titulação de Rh. A severidade do problema pode ser avaliada por referência ao nomograma que relaciona os níveis de bilirrubina à idade gestacional, como na [Figura 75.4](#). A transfusão sanguínea fetal ou o parto precoce devem ser considerados.

Caso clínico 61

Uma mulher de 30 anos de idade que deu à luz uma criança viva e teve um aborto espontâneo previamente foi realizar exame pré-natal. Ela era negativa para o fator rhesus. Em 30 semanas de gestação, viu-se que sua titulação de anticorpos anti-D estava alta.

- Quais exames são necessários a partir de agora? *Comentário na p. 170.*

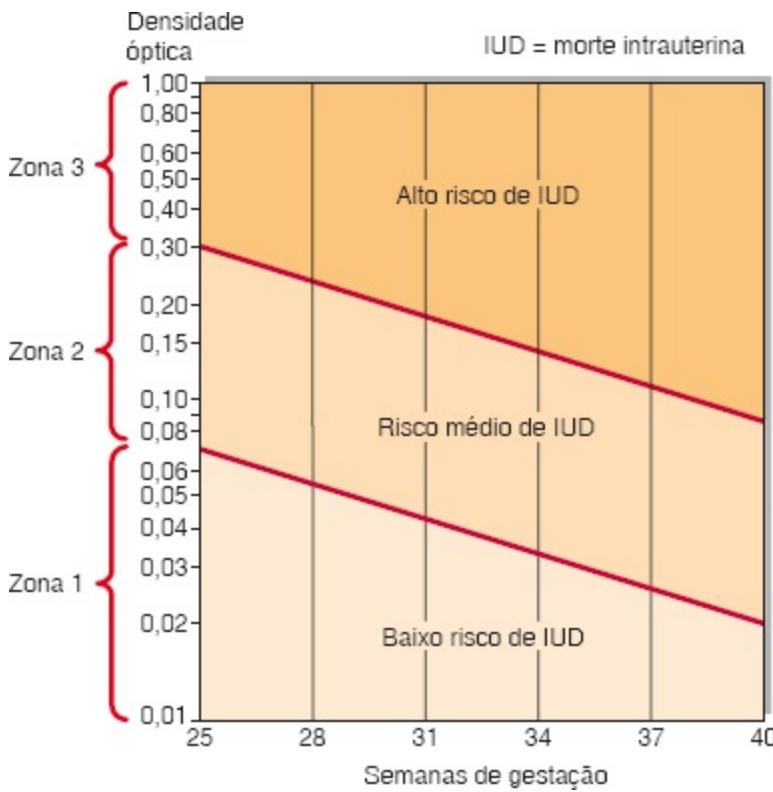


Fig 75.4 **Gráfico de Liley.** A bilirrubina absorve a luz a 450 nm. A absorbância é diretamente relacionada com sua concentração e isto permite a estimativa do risco de morte intrauterina (IUD).

A incompatibilidade de rhesus é bem menos comum hoje em dia, visto que as mulheres suscetíveis recebem uma injeção intravenosa do anticorpo antirrhesus no momento do parto para eliminar as células vermelhas sanguíneas fetais que possam ter entrado na circulação materna. Como consequência, elas não sobrevivem tempo suficiente para serem reconhecidas como antígenos na mãe. Entretanto, a doença hemolítica do recém-nascido não pode ser completamente eliminada, pois pode ter causa em outras incompatibilidades de grupos sanguíneos.

Gases sanguíneos fetais

A concentração do íon hidrogênio, os gases sanguíneos e a concentração de lactato podem ser medidas no sangue fetal. Tais medidas são apenas necessárias quando exames não invasivos indicam que o feto pode estar em risco. O sangue fetal pode ser obtido pela técnica de cordocentese, em que o sangue é coletado do cordão umbilical através de uma fina agulha inserida através do abdome e guiado por ultrassom.

A concentração do íon hidrogênio também pode ser avaliada no sangue fetal para verificar o sofrimento fetal durante o trabalho de parto. Amostras sanguíneas de capilares podem ser obtidas diretamente da cabeça do bebê uma vez que o cérvix esteja suficientemente dilatado. A hipóxia fetal causa a acidose láctica e concentração elevada do íon hidrogênio. A medida da PO_2 fetal pode ser

obtida diretamente utilizando um eletrodo transcutâneo de oxigênio.



Nota clínica

O escaneamento ultrassonográfico fetal, relacionado ao tempo de concepção e/ou medidas sequenciais, tornou-se a via mais utilizada de monitoramento do crescimento fetal. Essa técnica substituiu muitos testes bioquímicos de bem-estar fetal comumente realizados.

Monitoramento fetal e diagnóstico pré-natal

- A confirmação da gravidez é feita pela detecção da gonadotrofina coriônica humana na urina materna.
- As concentrações de alfa-fetoproteína no sangue e no fluido amniótico maternos são geralmente altas quando há defeito no tubo neural e baixas na síndrome de Down.
- As medidas de bilirrubina no fluido amniótico são de grande importância na detecção do risco de incompatibilidade de rhesus.

Fisiologia materna

A fisiologia materna muda tão dramaticamente durante a gravidez que os intervalos de referência para testes bioquímicos em mulheres que não estão grávidas não são aplicáveis na maioria das vezes. As principais diferenças nos testes mais comumente pedidos estão mostradas na [Tabela 76.1](#). Essas diferenças não devem ser interpretadas erroneamente como indicativo da presença de alguma patologia.

Ganho de peso

A média de ganho de peso na gravidez é de 12,5 kg, mas há um grande desvio padrão (cerca de 4 kg). O ganho de peso ocorre por diversos componentes:

- *Os produtos da concepção.* Incluem o feto, a placenta e o fluido amniótico.
- *Armazenamento de gordura materna.* Compreendem 25% do ganho de peso.
- *Retenção de água materna.* A água total corpórea aumenta em 5 L, principalmente no FEC. O volume do compartimento intravascular aumenta em mais de 1 L.

Função respiratória

A hiperventilação branda ocorre precocemente na gravidez, provavelmente devido a um efeito centralmente mediado da progesterona, enquanto a PCO_2 cai. Entretanto, a concentração do íon hidrogênio é mantida dentro de limites do estado de não gravidez, uma vez que o bicarbonato plasmático cai devido ao aumento da excreção renal de bicarbonato. O consumo de oxigênio aumenta em, aproximadamente, 20%, mas a PO_2 permanece relativamente inalterada.

Função renal

Devido aos aumentos do volume plasmático e da função cardíaca, o fluxo sanguíneo renal aumenta. A TFG sobe precocemente na gravidez, enquanto a depuração de creatinina pode ser de 150 mL/ minuto ou mais por 30 semanas. A concentração de ureia e creatinina séricas caem. A função tubular se altera e, em particular, há uma redução no limite renal para glicose. A glicosúria intermitente pode estar presente em até 70% das gestações. A reabsorção tubular de ácido

úrico e aminoácidos é alterada e a excreção na urina aumenta.

Metabolismo de carboidrato

A glicose sanguínea cai durante o jejum no início da gravidez, provavelmente devido à utilização de substratos. A resposta a um desafio padrão de carboidratos é alterada no fim da gravidez.

Metabolismo de proteína

A concentração de albumina sérica cai gradualmente do início da gravidez e isso é relacionado à expansão do FEC. As concentrações de muitas outras proteínas aumentam, particularmente as proteínas placentárias, como a fosfatase alcalina de origem placentária, proteínas de transporte como a transferrina e glicoproteínas ligadoras de hormônios como a globulina ligadora de tiroxina e o fibrinogênio.

Mudanças hormonais

Estrogênio e progesterona são secretados em grandes quantidades no início da gravidez, hormônios como o HCG e o HPL são produzidos pela placenta. Essas mudanças hormonais formam a base bioquímica do diagnóstico de gravidez. Por exemplo, o HCG deve ser indetectável no estado de não gravidez.

Tabela 76.1 Intervalos de referência no terceiro trimestre de gravidez, e como eles se comparam com controles fora da gravidez

Medidas soro/sangue	Gravidez	Fora da gravidez
Potássio (mmol/L)	3,2-4,6	3,5-5,3
Cloreto (mmol/L)	97-107	95-108
Bicarbonato (mmol/L)	18-28	22-29
Ureia (mmol/L)	1,0-3,8	2,5-7,8
Glicose (jejum) (mmol/L)	3,0-5,0	4,0-5,5
Cálcio ajustado (mmol/L)	2,2-2,8	2,2-2,6
Magnésio (mmol/L)	0,6-0,8	0,7-1,0
Albumina (g/L)	32-42	35-50
Bilirrubina (μ mol/L)	<15	<21
Alanina aminotransferase (U/L)	3-28	3-55
Aspartato aminotransferase (U/L)	3-31	12-48
Fosfatase alcalina (U/L)	174-400	30-130
H ⁺ sanguíneo (nmol/L)	34-50	35-45

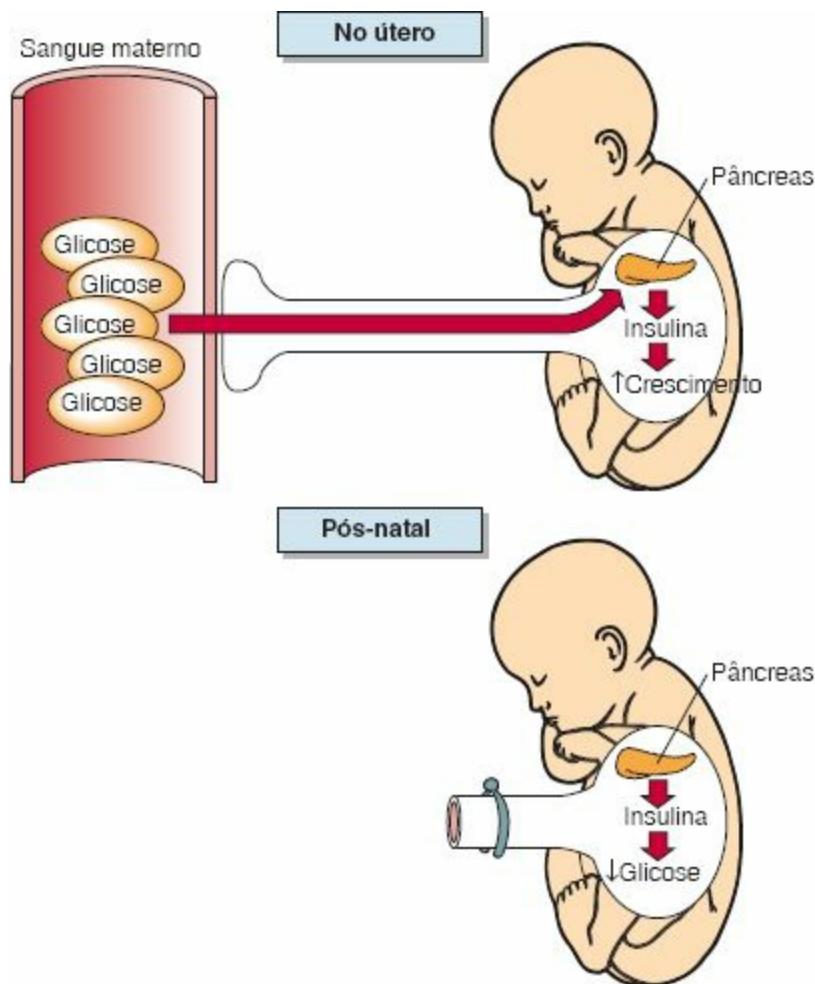


Fig 76.1 **O diabetes melito na gravidez está associado à hiperinsulinemia fetal.** No útero isto leva ao crescimento elevado, enquanto pós-natalmente a hiperinsulinemia persistente causa hipoglicemias neonatais.

Patologias associadas à gravidez

A morbidade durante a gravidez pode ocorrer devido a condições médicas preexistentes na mãe, como diabetes melito, hipertensão, doença renal, tirotoxicose, ou devido a condições associadas à gravidez.

Diabetes gestacional

O diabetes melito gestacional (DMG) é definido como qualquer grau de intolerância à glicose com início ou primeiro reconhecimento durante a gravidez. Esta definição se aplica de forma independente da modalidade de tratamento utilizada e se a condição persistir ou não após a gravidez. Reconhece-se que a possibilidade de intolerância à glicose não reconhecida pode ser anterior ou ter começado concomitantemente com a gravidez. Dependendo dos estudos de população, a prevalência de DMG pode ser tão alta quanto 10% de todas as

gestações. O estado glicêmico materno deve ser verificado 6 semanas após o parto; mulheres com DMG estão em alto risco de desenvolver diabetes, geralmente o tipo 2, após a gravidez. A hiperglicemia materna promove o hiperinsulinismo no feto (Fig. 76.1). A insulina é um fator de crescimento e bebês de pacientes com diabetes mal controlado são grandes e inchados. O DMG é associado ao aumento da morbidade e da mortalidade fetal. O controle fino do diabetes durante a gravidez diminui as complicações.

Hipertensão

As pacientes que desenvolvem hipertensão na gravidez – uma condição descrita muitas vezes como pré-eclampsia ou hipertensão induzida por gravidez – apresentam risco elevado de insuficiência placentária e consequente retardo do crescimento fetal intrauterino. Acredita-se que a hipertensão seja a causa da eclampsia, uma doença severa que geralmente ocorre na segunda metade da gravidez e é caracterizada por convulsões generalizadas, hipertensão extrema e função renal alterada, incluindo proteinúria. Essa doença é uma causa significativa de morte materna, que ocorre mais comumente como resultado de hemorragia cerebral. Os aspectos da pré-eclampsia estão mostrados na Figura 76.2. Há similaridades entre a pré-eclampsia e as duas outras condições vistas na gravidez – nomeadas a síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas) e gordura hepática aguda da gravidez. Fatores associados ao sangue de uma placenta mal perfundida podem ativar o endotélio materno, causando disfunção endotelial e dano vascular. O metabolismo hepático alterado pode também contribuir para o quadro, especialmente na gordura hepática aguda da gravidez, por colaborar com o acúmulo de triglicerídeos no fígado. Frequentemente, é difícil decidir o momento ótimo do parto. As análises laboratoriais podem ajudar nessa decisão. Esses exames incluem transaminases (AST e ALT), LDH, contagem de plaquetas, triglicerídeos e proteína na urina.

Colestase obstétrica

É uma condição multifatorial da gravidez caracterizada por prurido na ausência de erupção cutânea, com testes anormais da função hepática, sendo que nenhuma das duas possui uma causa alternativa, e ambas podem se encerrar após o parto. É provável que os altos níveis de hormônios circulantes alterem o fluxo normal de bile na vesícula biliar. A colestase é mais comum no terceiro trimestre, mas geralmente diminui dentro de alguns dias após o parto. Junto com a morbidade materna, ela também está associada a riscos fetais – nascimento prematuro e morte intrauterina. Os fatores de risco conhecidos incluem histórico pessoal ou familiar de colestase, gravidezes múltiplas, cálculos biliares e hepatite

C. Apesar de a concentração elevada de ácidos biliares séricos ser considerada um sensível indicador de colestase obstétrica, os níveis normais não excluem o diagnóstico. Outros aspectos incluem fezes claras, urina escura, icterícia e enzimas hepáticas elevadas. O tratamento é direcionado ao alívio sintomático e inclui anti-histamínicos tópicos e ácido ursodesoxicólico por via oral; a suplementação com vitamina K também pode ser prescrita. Em casos severos deve-se considerar o parto prematuro.

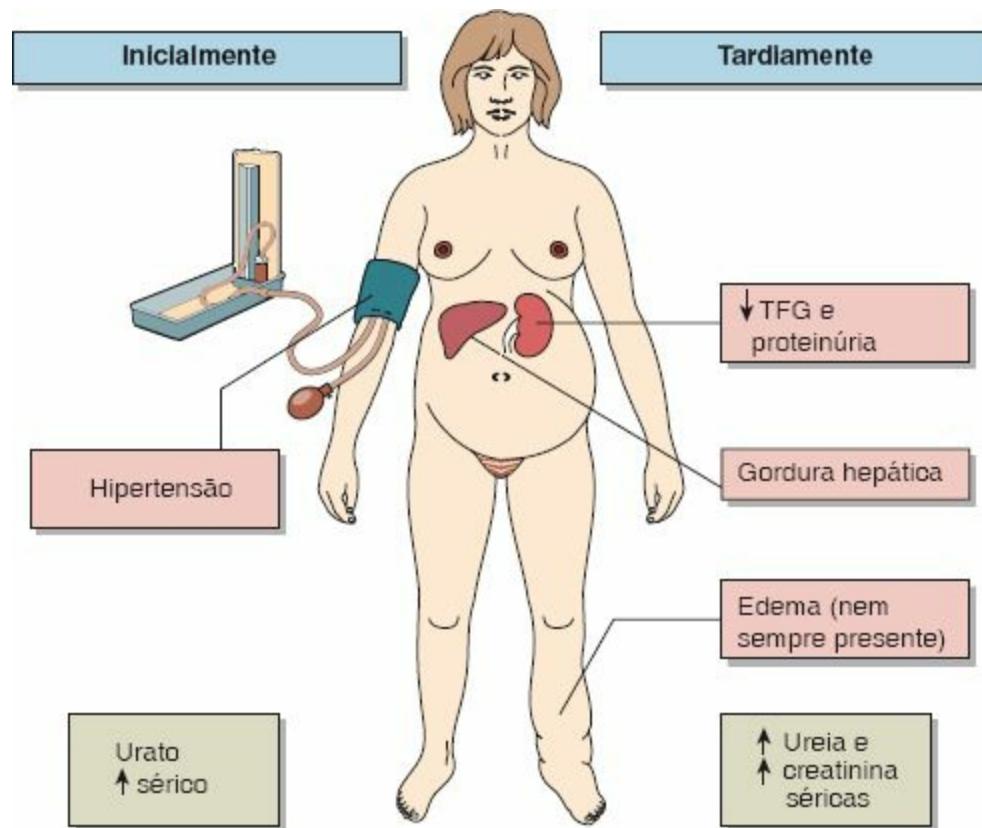


Fig 76.2 Aspectos clínicos da pré-eclâmpsia.

Medicamentos na gravidez

Muitas mulheres têm, por necessidade, que continuar medicações durante a gravidez. Nenhum medicamento é completamente livre de risco ao feto em desenvolvimento, logo, os níveis de medicação devem ser mantidos os mais baixos possíveis durante a gestação e, depois, quando a mãe está amamentando, visto que muitos fármacos são secretados no leite materno. Há uma preocupação maior particular com drogas anticonvulsivas. O monitoramento cuidadoso é necessário para balancear o perigo de convulsões maternas e o potencial dano ao feto causado pela droga.

Caso clínico 62

Uma mulher de 20 anos de idade em sua primeira gravidez foi encaminhada ao hospital pelo seu clínico geral quando ela estava grávida por 31 semanas. Até as 12 semanas de gravidez ela parecia bem, não possuía edema e sua pressão sanguínea estava em 110/70 mmHg. Agora, ela reclamava por não conseguir remover sua aliança de casamento e dizia que sua visão estava turva. No exame de edema do tornozelo também se observou que sua pressão sanguínea estava em 180/110 mmHg.

- Qual é o diagnóstico mais provável?
- Quais testes adicionais devem ser realizados?
- Quais exames bioquímicos devem ser realizados imediatamente? *Comentário na p. 170.*



Nota clínica

A gravidez é a causa mais comum de amenorreia em uma mulher na idade reprodutiva. Um teste de gravidez deve sempre ser realizado antes de outros exames endócrinos para definir a causa da ausência do sangramento menstrual.

Gravidez

- Mudanças fisiológicas ocorrem na gravidez, alterando os intervalos de referência bioquímicos. Não cometa o erro de acreditar que essas mudanças indicam uma patologia.
- O diabetes na gravidez está associado à mortalidade e à morbidade fetais elevadas. Um bom controle do diabetes durante a gravidez diminui as complicações. O bebê de uma mãe diabética possui probabilidade elevada de desenvolver a síndrome do desconforto respiratório.
- Hipertensão e concentração elevada de urato sérico são aspectos precoces do desenvolvimento da pré-eclampsia, uma condição de rápida progressão que carreia considerável risco à mãe e ao feto.

77 Triagem pré-natal

Acontecem aproximadamente 700 mil gestações por ano no Reino Unido e de 200 a 250 milhões ao redor do mundo. A maioria resulta no nascimento de um bebê saudável, porém em alguns casos existem problemas que afetem o parto ou o desenvolvimento do bebê. A triagem pré-natal é uma maneira de avaliar se o feto pode desenvolver, ou já desenvolveu, alguma anormalidade durante a gravidez. Se o risco for grande, pode-se oferecer à mãe um diagnóstico pré-natal para descobrir as chances de desenvolvimento de anormalidade. Conhecimento prévio dos problemas pode ajudar os pais a planejar a melhor maneira de lidar com eles: seja se preparando para os cuidados especiais ou interrompendo a gravidez.

Visão geral dos programas de triagem

Há uma gama de programas de triagem prénatal. A maioria inclui testes para diagnosticar uma série de condições genéticas e infecciosas, incluindo síndrome de Down, espinha bífida, anemia falciforme, talassemia, HIV, hepatite B, sífilis e rubéola. Em geral elas podem ser divididas em três grupos:

- (a) Triagem fetal para síndrome de Down e espinha bífida.
- (b) Triagem de anomalias fetais por ultrassom – geralmente com 18 a 20 semanas – para identificar anormalidades de desenvolvimento, incluindo problemas cardíacos congênitos e fissura labial e confirmar a espinha bífida.
- (c) Anemia falciforme e talassemia.

Além disso, as mulheres podem fazer triagem para HIV, hepatite B, sífilis e rubéola no início da gravidez.

Triagem para síndrome de Down

No Reino Unido, todas as mulheres grávidas podem fazer triagem para a trissomia do 21 (síndrome de Down) no primeiro ou segundo trimestre. O primeiro teste de triagem é usado para estimar o risco ou a probabilidade de um feto ser afetado. Se o risco for maior que um limiar predeterminado, então um segundo teste diagnóstico é oferecido, o qual fornece um resultado definitivo. Os

testes são opcionais e as mulheres podem escolher recusar ou desistir do processo a qualquer momento. Os testes de triagem não são infalíveis. Uma parte dos casos não é diagnosticado (falsos negativos) e a maioria dos “testes positivos” não apresenta a anormalidade (falsos positivos).

Triagem de primeiro trimestre

Apesar de triagens no segundo trimestre serem a prática mais comum, a triagem de primeiro trimestre combinada é atualmente considerada a melhor prática, pois fornece maior taxa de detecção e menor taxa de falso positivos. Utiliza-se uma combinação de medidas por ultrassom de translucência nucal fetal (NT) e medidas de beta HCG livre ($\text{f}\beta\text{HCG}$) e proteína plasmática associada à gestação (PAPP-A) no soro materno para derivar um risco combinado para síndrome de Down. Cada um desses marcadores, incluindo NT, varia com a gestação e uma medida precisa da maturidade fetal é necessária para a interpretação precisa dos resultados. Para as triagens de primeiro trimestre, a medida por ultrassom do comprimento cabeça-nádega (CCN; [Fig. 77.1](#)), feita conjuntamente com a medida de NT, é utilizada como base para o cálculo da gestação para converter a concentração dos marcadores em um múltiplo da mediana (MoM). Um MoM é uma medida de quão longe um resultado individual está da mediana. O MoM é comumente usado para relatar os resultados de exames médicos de triagem, particularmente quando os resultados de testes individuais são muito variáveis.

Translucência nucal

A translucência nucal ([Fig. 77.2](#)) é a área cheia de fluido presente atrás do pescoço do feto e mede cerca de 1,0 mm em gestações não afetadas com 11 a 13 semanas. Ela tende a estar aumentada na síndrome de Down e pode ser precisamente medida por ultrassom (com precisão de 0,1 mm). Converte-se a medida da NT em múltiplo da mediana no CCN apropriado e estima-se um risco.

Para a triagem combinada, as medidas de NT devem ser feitas somente quando o CCN fetal estiver entre 45-84 mm (equivalente a 11+2 – 14+1 semanas de gestação). Antes disso, o feto é muito pequeno para permitir uma medida precisa da NT e após 14 semanas a associação entre a NT e as anormalidades cromossômicas fetais não é forte o bastante para ser utilizada dessa forma.

Testes bioquímicos

Na síndrome de Down, o F β HCG no soro materno está em níveis aproximadamente duas vezes maior que aqueles em uma gestação não afetada (2,0 MoM), enquanto os níveis de PAPP-A estão em torno metade do nível normal (0,5 MoM); a magnitude da mudança é máxima no início das gestações.

Cálculo de risco

Os resultados (MoM) da NT e marcadores bioquímicos são utilizados para calcular o risco de síndrome de Down. Um limiar de 1 em 150 é utilizado para definir se uma gestação é de “baixo risco” ou “alto risco” com a triagem combinada. Todos os resultados de triagem iguais ou maiores que 1 em 150 são considerados de alto risco e essas mulheres têm a possibilidade de aconselhamento e testes diagnósticos subsequentes. Cerca de 2% dos resultados se encaixam nessa categoria. Todos os resultados de triagem menores que 1 em 150 são considerados de baixo risco e geralmente não se indica nenhuma outra ação nesses casos. Também é importante observar que, como a idade da mãe é um componente no cálculo de riscos na triagem, há uma maior proporção de testes “positivos” em mulheres mais velhas e o teste detecta uma proporção crescente de gestações com síndrome de Down à medida que a idade da mãe aumenta. Testes em diferentes etapas são bastante desaconselhados. Mulheres que fizeram testes de triagem combinados no primeiro trimestre. não devem realizar testes bioquímicos de triagem para síndrome de Down no segundo trimestre.



Fig 77.1 Comprimento cabeça-nádega (CCN) no ultrassom.



Fig 77.2 **Translucência nucal no ultrassom.**

Testes diagnósticos

Às mulheres cujos resultados da triagem no primeiro trimestre se enquadram na categoria de alto risco oferece-se a amostragem viló-coriônica, que no primeiro trimestre possui uma taxa de aborto espontâneo de 1-2%.

Triagem de segundo trimestre

Apesar de que todas as mulheres que querem ser testadas devam ser encorajadas a fazê-lo no primeiro trimestre, a triagem de segundo trimestre fornece uma oportunidade para aquelas que se apresentaram muito tarde para a triagem de primeiro trimestre. Deve-se coletar uma amostra de sangue materno entre 14+2 semanas e 20+0 semanas para a medida de alfa-fetoproteína (AFP), gonadotrofina coriônica humana (HCG), estriol não conjugado (UE3) e inibina A. Gestações afetadas por síndrome de Down apresentam níveis de HCG e inibina A cerca de duas vezes mais altos que os encontrados em gestação não afetadas (2,0 MoM), enquanto AFP e U3 são de aproximadamente três quartos dos níveis normais (0,75 Mom). Esses resultados associados à idade materna são usados para calcular o risco de síndrome de Down. Assim como no primeiro trimestre, um limiar de 1 em 150 é utilizado para definir o risco. Todos os resultados de triagem de risco que forem iguais ou maiores que 1 em 150 (cerca de 3-4% das gestações se enquadram nessa categoria) são de alto risco e a essas mulheres são oferecidos outros testes diagnósticos e aconselhamento.

Testes diagnósticos

Às mulheres cujos resultados de triagem de segundo trimestre se enquadram na categoria de alto risco oferece-se amniocentese para excluir ou identificar uma

anormalidade cromossômica. A amniocentese está associada ao risco de 1% de aborto espontâneo.

Outros fatores que afetam a interpretação dos marcadores bioquímicos

Foram identificados diversos outros fatores que afetam a concentração sérica dos marcadores e, portanto, o risco estimado derivado destes. Correções, para levar em conta essas variações, podem ser feitas para fornecer uma estimativa mais precisa do risco para mulheres individualmente.

- **Gestação.** Como todos os marcadores séricos variam com a gestação, eles (e a NT) são interpretados expressando-se os resultados como um múltiplo do nível mediano gestacional apropriado em gestações não afetadas, mas a precisão dessa estimativa depende da precisão da estimativa gestacional. Uma estimativa da gestação por ultrassom deve ser preferivelmente utilizada em vez do cálculo a partir do último período menstrual.
- **Peso materno.** Mulheres que pesam mais de 65 kg tendem a ter um maior volume sanguíneo, resultando na diluição da concentração sérica de vários marcadores. O efeito oposto é observado em mulheres com peso menor que a média durante a gravidez. O efeito do peso materno é particularmente marcante nos extremos da faixa de peso e geralmente se aplica um fator de correção. O peso materno não tem efeitos nas medidas de NT.
- **Fumo materno.** O fumo durante a gestação afeta a função placentária resultando em secreção reduzida de PAPP-A, hCG e UE3 e secreção elevada de AFP e inibina A. A correção por ser fumante permite um cálculo mais preciso do risco.
- **Reprodução assistida.** Uma consideração prática importante de gestações por fertilização *in vitro* é que a idade da doadora de óvulos (se aplicável) deve ser usada para derivar o risco da idade materna, enquanto para embriões congelados, a idade no momento da concepção deve ser utilizada.
- **Gestação previamente afetada por síndrome de Down.** Uma gestação anterior afetada por síndrome de Down aumenta o risco nas subsequentes. Esse risco é adicionado ao aumento na idade materna e aumenta significativamente a probabilidade de um resultado de triagem cair na categoria de alto risco.
- **Ancestralidade/etnia.** Se essa informação estiver disponível, então a concentração mediana apropriada deve ser utilizada para calcular os MoMs e gerar uma estimativa de risco mais precisa.



Nota clínica

Um AFP materno elevado não se deve sempre a defeitos no tubo neural do feto. Dentre outras causas estão gestação múltipla, ruptura placentária, doença hepática ou tumores maternos ou fetais.

Triagem pré-natal

- A triagem pré-natal inclui testes para a síndrome de Down, espinha bífida, anemia falciforme, HIV, hepatite B, sífilis e rubéola.
- Dentre os testes combinados para o primeiro trimestre para síndrome de Down estão a medida por ultrassom da translucência nucal e concentrações de PAPP-A e F β HCG no soro materno.
- Os níveis de AFP, HCG, UE3 e Inibina A no soro materno são medidos para a triagem de segundo trimestre para síndrome de Down.
- Os MoMs são calculados para cada marcador e, juntamente com vários outros fatores, são usados para calcular o risco ou a probabilidade do bebê apresentar síndrome de Down.
- Se o risco for maior que 1 em 150, oferece-se à mãe uma amostragem vilo-coriônica ou amniocentese como teste diagnóstico para confirmar ou excluir a síndrome de Down. Ambos os procedimentos possuem um risco de 1% de perda do feto.

Programa de triagem neonatal

Muitos países possuem programas de triagem para detectar doenças no momento do nascimento. No Reino Unido, os neonatos são testados para hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria, fibrose cística, doenças falciformes e deficiência de acil CoA desidrogenase de cadeia média. Coleta-se uma amostra de sangue de todo bebê com cerca de 7 dias de vida. A melhor forma de coletar sangue capilar no neonato é no aspecto plantar do pé, especialmente no aspecto medial do terço posterior, como mostrado na [Figura 78.1](#). Uma “gota de sangue” é coletada em uma cartela de papel de filtro grosso ([Fig. 78.2](#)). A amostra pode ser convenientemente enviada por correio para um laboratório central de triagem. As questões a seguir são geralmente consideradas ao se discutir o custo-benefício de um programa de triagem.

- A doença possui uma incidência relativamente alta?
- A doença pode ser detectada nos primeiros dias de vida?
- A doença pode ser identificada por um marcador bioquímico facilmente avaliado?
- A doença pode não ser diagnosticada clinicamente e isso causaria danos irreversíveis ao bebê?
- A doença é tratável e o resultado do teste de triagem estará disponível antes que ocorra qualquer dano irreversível ao bebê?

Programas de triagem neonatal para hipotireoidismo e fenilcetonúria foram estabelecidos em muitos países. Ambas as desordens podem levar ao comprometimento do desenvolvimento mental, o que pode ser prevenido pelo reconhecimento imediato da doença. Fatores locais, como mistura populacional, levaram à organização de programas de triagem específicos. Por exemplo, a alta incidência de hiperplasia adrenal congênita (1:500 nascidos vivos) entre os esquimós Yupik serviu de estímulo para um programa de triagem para essa doença no Alasca. Na Finlândia, a incidência de fenilcetonúria é baixa e a triagem neonatal não é realizada.

Discrepâncias quanto aos benefícios e riscos dos testes, a presença de pressão pública e a disponibilidade de financiamento são fatores que continuam a determinar se programas de triagem neonatal serão estabelecidos.

Hipotireoidismo congênito

O hipotireoidismo primário está presente em um a cada 4.000 nascimentos no Reino Unido. Frequentemente não há evidências clínicas no momento do nascimento de que o bebê é anormal, porém, se o hipotireoidismo congênito não for reconhecido e tratado, as crianças afetadas desenvolvem retardo mental irreversível e características marcantes do cretinismo (Fig. 78.3). A maior parte dos casos de hipotireoidismo congênito se deve à disgenesia da glândula tireoide, a incapacidade de a glândula tireoide se desenvolver apropriadamente durante o início do crescimento embrionário. A presença de altas concentrações de TSH no sangue é a base para o teste de triagem (Fig.78.4). Além do hipotireoidismo congênito, a deficiência de iodo na mãe e/ou no bebê também pode gerar bebês hipotireoideos no nascimento e com altos níveis de TSH na triagem. É importante não se rotular incorretamente esses bebês como tendo hipotireoidismo congênito e tratá-los desnecessariamente com tiroxina por toda a vida.

Um resultado positivo em um teste de triagem deve ser confirmado pela demonstração de níveis elevados de TSH em uma amostra de soro obtida do bebê. Quando necessário, o tratamento com tiroxina deve ser iniciado o mais cedo possível após o diagnóstico. A dose inicial é de 10 µg/kg e pode ser elevada gradativamente durante a infância para a dosagem adulta de 100-200 µg por dia aos 12 anos de idade. A ausência de sinais clínicos de hipotireoidismo ou hipertireoidismo, conjuntamente com concentrações séricas normais de T_4 e TSH, fornecem evidências sobre a adequação do tratamento.

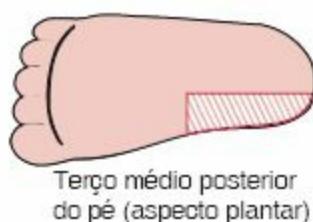
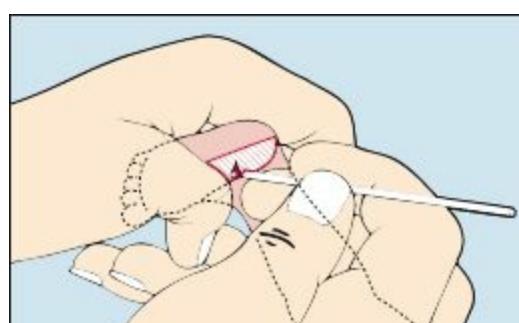


Fig 78.1 **Coleta de sangue capilar em neonatos.**

TESTE SANGUÍNEO PARA PKU	
Preencha em Letra de Fornalha com Lápis ou Caneta Esferográfica	
Nome do Bebê _____	
Endereço Residencial _____	
Conselho de Saúde Distrital _____	
Local de Nascimento se diferente do citado acima _____	
Nome do clínico geral _____	
Endereço _____	
Data do Nascimento _____ Sexo _____	
Data da Coleta _____	
Data do primeiro aleitamento _____	
Tipo de aleitamento – Mamadeira <input type="checkbox"/> Seio <input type="checkbox"/>	
Marque se o bebê foi prematuro <input type="checkbox"/>	
PREENCHA OS CÍRCULOS COMPLETAMENTE COM SANGUE	

Fig 78.2 **Cartão de papel de filtro (“cartão de Guthrie”) para a coleta de “gotas de sangue”.**

Se for obtido um teste de triagem positivo, a função da tireoide da mãe também é avaliada. Autoanticorpos maternos podem atravessar a barreira placentária e bloquear receptores na tireoide do feto. Nessa situação rara, após um hipotireoidismo inicial transiente logo após o parto, a função da tireoide do próprio bebê geralmente se desenvolve normalmente.

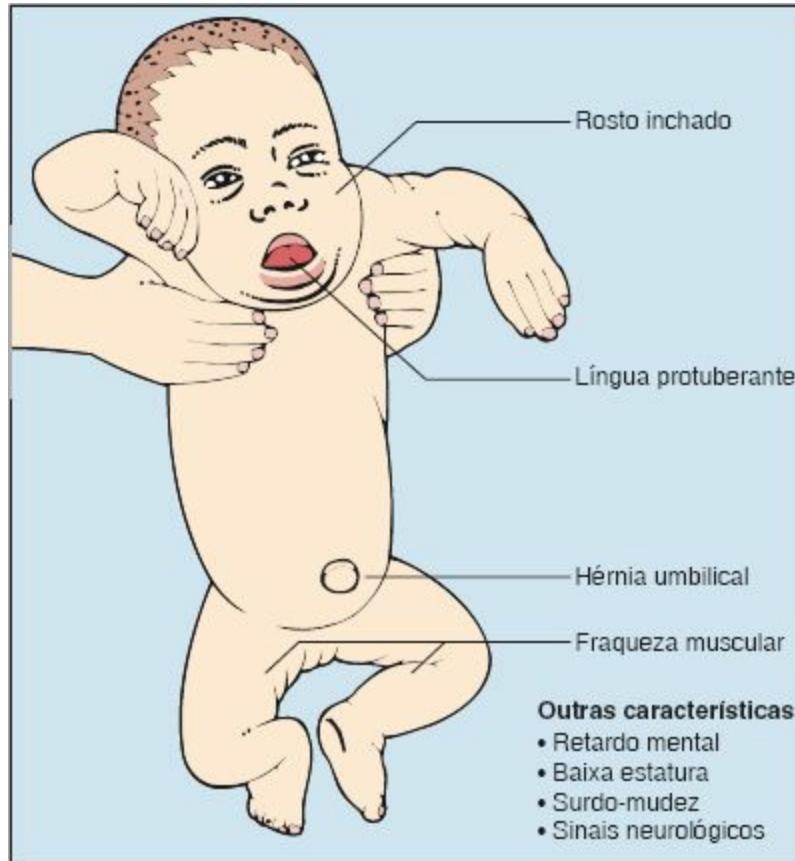


Fig 78.3 **Características do cretinismo.**

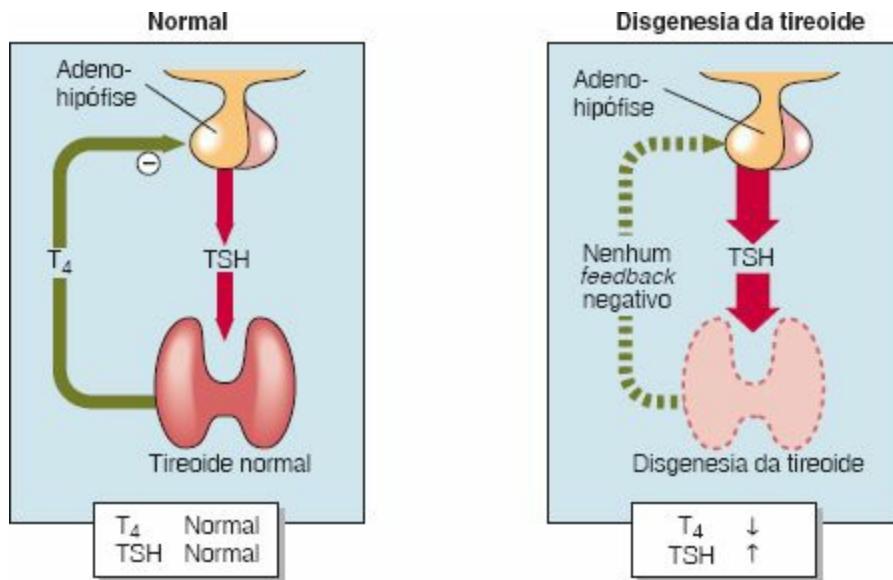


Fig 78.4 Controle da secreção de TSH.

A triagem por TSH não detecta hipotireoidismo secundário devido à doença hipofisária. Essa desordem é bem mais rara que o hipotireoidismo primário, ocorrendo uma vez a cada 100.000 nascimentos.

Fenilcetonúria

A incidência de fenilcetonúria é por volta de um a cada 10.000 nascimentos no Reino Unido. A fenilcetonúria surge da conversão deficiente de fenilalanina em tirosina, geralmente devido a uma deficiência na fenilalanina hidroxilase. A Figura 78.5 mostra como a fenilalanina, um aminoácido essencial, é metabolizada. Na fenilcetonúria, a fenilalanina não pode ser convertida em tirosina, se acumula no sangue e é excretada pela urina. O principal metabólito urinário é o ácido fenilpirúvico (uma fenilcetona), que dá nome à doença. Dentre as características clínicas estão:

- irritabilidade, dificuldade na alimentação, vômitos e espasmos nas primeiras semanas de vida
- retardo mental
- eczema
- redução na formação de melanina na pele, resultando na aparência clássica de cabelos claros e olhos azuis.

A fenilalanina hidroxilase usa a tetra-hidrobiopterina (BH4) como um cofator. O fornecimento ou regeneração insuficiente de BH4, devido a uma deficiência na di-hidropteridina redutase, foi identificado como uma causa rara de “hiperfenilalaninemia”, um termo que melhor descreve o grupo de desordens.

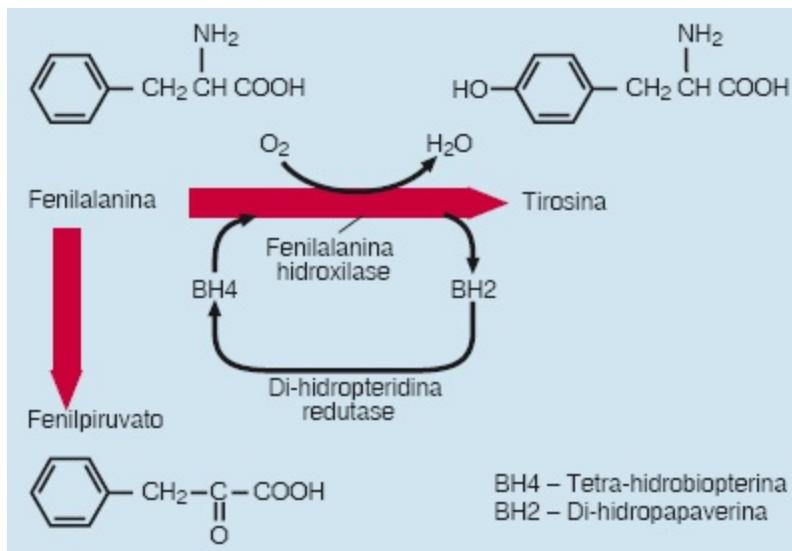


Fig 78.5 Metabolismo da fenilalanina.

A detecção da fenilcetonúria foi o primeiro programa de triagem a ser estabelecido. O teste de triagem é baseado na detecção de concentrações elevadas de fenilalanina na gota de sangue.

O ponto fundamental no tratamento da fenilcetonúria é reduzir as concentrações plasmáticas de fenilalanina pelo controle da dieta. O retardo mental não está presente no nascimento e pode ser prevenido se as concentrações plasmáticas de fenilalanina forem mantidas baixas nos primeiros anos de vida. Pensava-se que o controle da dieta só precisava ser feito por cerca de 10 anos, mas a visões atuais são de que o tratamento é necessário por toda a vida.

Mulheres com PKU podem ter filhos saudáveis desde que mantenham aderência estrita a uma dieta de baixa fenilalanina durante a gravidez. Essas mulheres com PKU devem receber aconselhamento e recomendações dietéticas antes de engravidar e receber acompanhamento em clínicas especializadas após a concepção. Um controle materno deficiente coloca o bebê em risco de atrasos no desenvolvimento, retardo mental, microcefalia, crescimento somático deficiente e defeitos congênitos. Como a gestação geralmente não é planejada, as mulheres devem idealmente manter sempre um bom controle.

Acompanhamento dos testes de triagem

Deve-se dar seguimento rápido e eficiente no caso de um resultado positivo ou ambíguo em um teste de triagem. Um resultado claramente positivo requer encaminhamento imediato a um pediatra. Pedidos de novas amostras devido a resultados limítrofes, amostra insuficiente ou análise insatisfatória devem ser feitos com tato. Os pais frequentemente ficam angustiados se há a suspeita de uma desordem séria, mesmo se depois o bebê for diagnosticado como normal.

Caso clínico 63

A análise da “gota de sangue” em uma bebê de 6 dias de idade indicou uma alta concentração de TSH, 28 mU/L. Uma segunda amostra de sangue foi rapidamente obtida para uma repetição da estimativa de TSH. O laboratório relatou uma concentração de TSH de 6 mU/L.

- Que outros exames devem ser realizados? *Comentário na p. 170.*



Nota clínica

O éster metílico de N-aspartilfenilalanina (aspartame) é um adoçante artificial comumente utilizado. Ele é quebrado no intestino em fenilalanina. Pacientes com fenilcetonúria devem evitar qualquer comida que contenha esse aditivo. É particularmente importante que produtos alimentícios, incluindo refrigerantes, sejam claramente rotulados com um aviso de que contêm esse adoçante artificial.

Triagem de doenças no recém-nascido

- Em alguns países os programas de triagem foram estabelecidos para detectar doenças específicas em bebês.
- As análises são realizadas em pequenas amostras de sangue obtidas cerca de 1 semana após o nascimento.
- Doenças normalmente diagnosticadas desta forma são o hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria.
- Para a triagem de uma desordem ser útil, a doença deve ter uma incidência relativamente alta, ser detectável dias após o nascimento, resultar em graves consequências se não notada clinicamente, e ser tratável.

79 Bioquímica pediátrica

A bioquímica pediátrica difere da bioquímica adulta em vários aspectos. Primeiramente, mudanças profundas na maturidade fisiológica ocorrem do nascimento até a idade adulta – e estas se refletem na bioquímica pediátrica. Em segundo lugar, as doenças da infância não são as mesmas daquelas vistas na idade adulta. Desordens genéticas e de desenvolvimento se mostram de forma muito mais pronunciada, enquanto processos patológicos que levam muitos anos para se tornar clinicamente evidentes, por exemplo aterosclerose, não. Finalmente, os aspectos práticos da coleta e processamento de amostras diferem significativamente.

Imaturidade

Crianças são fisiologicamente imaturas e em estado de desenvolvimento por definição. Após o nascimento, a imaturidade de órgãos e sistemas pode persistir por semanas, meses ou mesmo anos e são responsáveis por diversas apresentações clínicas comuns (ver abaixo).

Icterícia

O fígado de um recém-nascido pode não ser capaz de conjugar toda a bilirrubina que chega até ele. A consequência é a icterícia neonatal e muitos bebês apresentam icterícia em algum momento durante a primeira semana de vida. Em bebês a termo isso geralmente se resolve rapidamente, mas em bebês prematuros pode persistir. Como regra geral, a icterícia nas primeiras 24 horas após o nascimento é sempre patológica e frequentemente indica um aumento na bilirrubina não conjugada resultante da destruição de glóbulos vermelhos (hemólise) devido à incompatibilidade de tipo sanguíneo ou infecção. De forma similar, icterícia com mais de 10 dias de duração deve sempre ser examinada. Pode indicar uma série de condições clínicas, incluindo galactosemia, hipotireoidismo congênito, fibrose cística ou deficiência na glicose-6-fosfato desidrogenase.

A icterícia persistente devido à hiperbilirrubinemia não conjugada não deve ser ignorada. A bilirrubina não conjugada é lipofílica e pode atravessar a barreira hematoencefálica e se ligar a proteínas no cérebro em que é neurotóxica. Isso ocorre quando a albumina (o carreador normal da bilirrubina não conjugada) se torna saturada. A síndrome clínica da encefalopatia bilirrubínica é chamada de

kernicterus (Fig. 79.1) e pode resultar em morte ou deficiência mental severa. Quando o excesso de bilirrubina está conjugado, a patologia é diferente e o kernicterus não é uma característica, pois a bilirrubina conjugada é hidrofílica em vez de lipofílica. Dentre as causas estão hepatite, possivelmente contraída da mãe durante o parto; atresia biliar, resultando em drenagem biliar deficiente; e deficiência hereditária de alfa-1-antitripsina, uma protease potente, ausência que está associada a danos no fígado e pulmão.

Hipoglicemias

Antes do parto, a principal fonte de energia do feto é obtida da mãe por meio da placenta. Qualquer excesso de glicose é armazenado no fígado na forma de glicogênio. Ácidos graxos livres atravessam a placenta e são armazenados no tecido adiposo. Com o nascimento, o bebê precisa repentinamente trocar para os seus próprios mecanismos homeostáticos para manter a concentração de glicose no sangue durante a troca de fontes de suprimento. Dentre os mecanismos, estão a gliconeogênese e a glicogenólise. No entanto, os estoques de glicogênio são frequentemente insuficientes para prevenir a hipoglicemia neonatal. A lipólise fornece outra fonte de energia na forma de ácidos graxos livres até que a alimentação se estabeleça. A hipoglicemia, incluindo a hipoglicemia neonatal, é discutida nas páginas 68-69.



Fig 79.1 **Kernicterus.** Reproduzido com a permissão de Ellison D et al, Neuropathology. A reference text of CNS pathology, 2nd edn. Mosby, 2004.

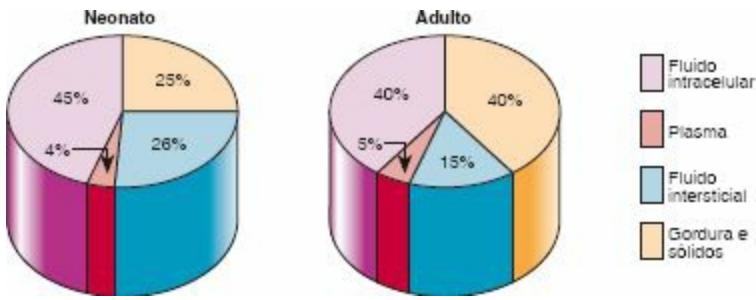


Fig. 79.2 **Composição corporal (% do peso corporal) no neonato e no adulto.**

Desidratação

A água corporal total de um neonato representa cerca de 75% do peso corporal, comparados a 60% no adulto (Fig. 79.2). Na primeira semana após o nascimento, o FEC se reduz e isso explica por que a maioria dos bebês perde peso inicialmente antes de ganhar novamente. Bebês são muito vulneráveis à perda de líquido, pois sua função tubular renal ainda não está totalmente amadurecida. Sua capacidade de concentrar urina (e, portanto, reter água) é insuficiente – a osmolaridade máxima que pode ser alcançada na urina é de 600 mmol/kg, comparados com mais de 1.200 mmol/kg em um adulto saudável. Além disso, a reabsorção de bicarbonato e glicose está reduzida, levando a baixos níveis de bicarbonato sérico e glicosúria, respectivamente.

Em geral, bebês desidratados possuem maior depleção de água que de sódio, em parte devido à função tubular imatura descrita anteriormente, mas também porque a maior razão entre a superfície corporal e o peso corporal os deixa mais suscetíveis à perda insensível de água. O monitoramento do equilíbrio de líquidos requer a avaliação regular do estado de hidratação. À exceção da cateterização da bexiga, a vazão de urina é virtualmente impossível de se avaliar com qualquer grau de precisão em bebês e medidas seriadas do peso corporal são frequentemente utilizadas como um índice simples de tendência de hidratação.

Prematuridade

A prematuridade é um desafio ainda mais extremo à função dos órgãos. Um bom exemplo de falha de órgãos devido à prematuridade é a síndrome do desconforto respiratório. Bebês nascidos antes de 32 semanas de gestação dificilmente são capazes de produzir seu próprio surfactante pulmonar, resultando na síndrome do desconforto respiratório devido às falhas na expansão alveolar. A medida da razão lectina/esfingomielina foi usada no passado para avaliar a maturidade do pulmão fetal, mas foi quase totalmente suplantada com o advento do tratamento com surfactante. A Figura 79.3 ilustra o papel do surfactante.

Considerações práticas

- **Coleta.** Apesar de a punção venosa ser preferida em crianças mais velhas, a coleta por punção no calcanhar é menos traumática em crianças muito novas. A punção no calcanhar pode, no entanto, ser complicada por osteomielite de calcâneo e há melhores locais de coleta (p. 156).
- **Volume da amostra.** Essa é uma questão importante para laboratórios de bioquímica pediátrica. Um bebê prematuro pesando menos de 1.000g pode ter somente 75 mL de volume total de sangue. O volume da amostra deve, portanto, ser o mínimo possível. Com pequenos volumes, por exemplo, 100 µL, a evaporação de amostras descobertas pode alterar os resultados em até 10% em 1 hora.
- **Plasma ou soro.** A maioria dos laboratórios que processam amostras pediátricas prefere utilizar plasma. A ideia é reduzir o tempo de resposta, pois não há necessidade de esperar a coagulação antes da centrifugação da tecnologia *dry slide* para prevenir amostra. Também há geralmente menos interferências. hemólise.

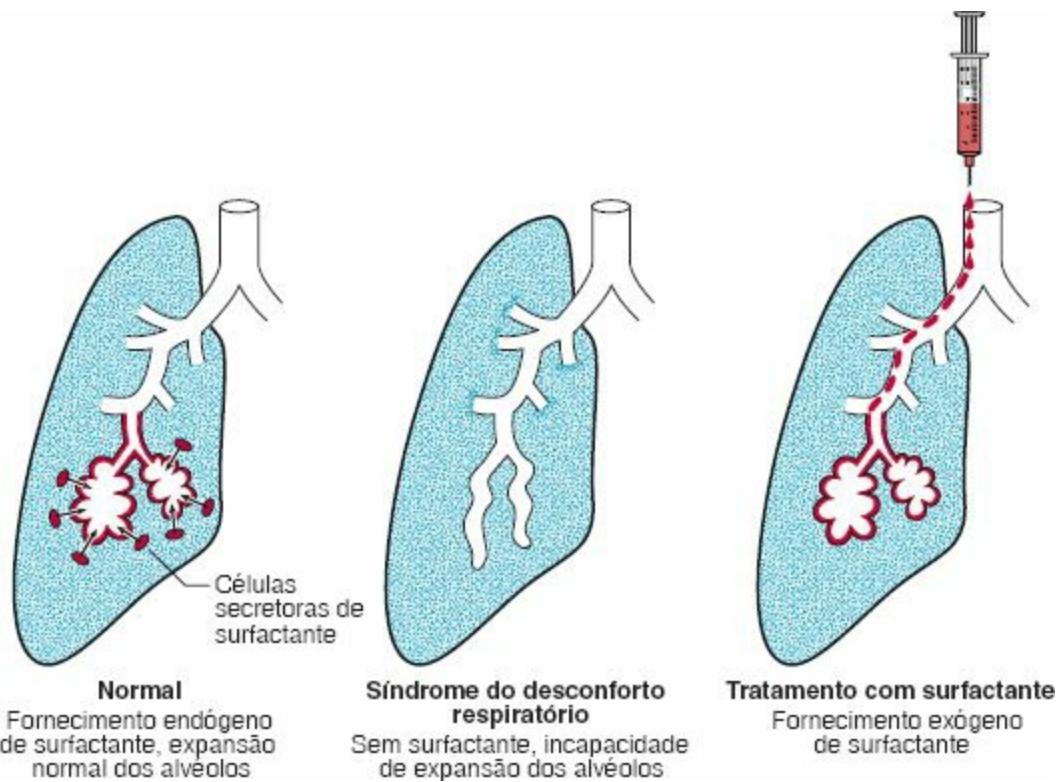


Fig 79.3 **Surfactante e síndrome do desconforto respiratório.**

- **Interferências.** A hemólise aumenta as concentrações plasmáticas de potássio e outras substâncias que estão presentes em maiores concentrações nos glóbulos vermelhos que no fluido extracelular. A hiperbilirrubinemia pode interferir na medição de creatinina.

- **Instrumentação.** Analisadores automáticos devem ser escolhidos considerando-se o tamanho das amostras assim como o “volume morto” (a quantidade de amostra que deve ficar no frasco de amostra após a amostra ter sido aspirada para análise). Ambos devem ser mínimos. Interferências comuns idealmente não devem afetar os resultados. Alguns analisadores usam a

Caso clínico 64

O bebê de uma mãe diabética pesava 1,64 kg (abaixo do percentil 10 para peso) quando nasceu com 32 semanas de gestação. O bebê estava bem logo após o parto, mas sua condição se deteriorou dentro de horas e apresentou problemas respiratórios.

- Quais exames bioquímicos devem ser solicitados para esse bebê?
- Por que é importante considerar cada requerimento cuidadosamente?

Comentário na p. 170.



Nota clínica

Bebês recém-nascidos possuem baixos níveis de vitamina K, que está envolvida na síntese de fatores de coagulação. Para minimizar o risco de hemorragia intracerebral, recomenda-se que essa vitamina seja administrada a todos os recém-nascidos, particularmente aos que são amamentados.

Bioquímica pediátrica

- A icterícia é comum em bebês na primeira semana de vida. Em bebês a termo isso geralmente se resolve rapidamente. Icterícia durante as primeiras 24 horas de vida é sempre patológica.
- A hipoglicemia neonatal é comumente encontrada em bebês prematuros, bebês muito leves para a idade ou bebês de uma mãe diabética.
- Em relação a adultos, os bebês possuem mais água corporal total e água extracelular. A função renal muda com a idade. As diretrizes para terapias de reposição de fluidos e eletrólitos em bebês são bem diferentes daquelas em adultos.
- A síndrome do desconforto respiratório é a consequência de falta de surfactante, que impede a expansão e aeração dos alvéolos pulmonares.

80 Erros inatos do metabolismo

O espectro de disfunções genéticas é amplo e engloba distúrbios cromossômicos assim como muitas doenças comuns nas quais múltiplos genes geram susceptibilidade aos efeitos de influências ambientais. Doenças genéticas “clássicas” resultam de mutações em um único gene, que levam à síntese reduzida de uma proteína particular ou síntese de uma proteína defeituosa. Em 1909, Garrod inicialmente definiu o conceito de *erros inatos do metabolismo*, em que bloqueios em vias metabólicas específicas resultam de defeitos em enzimas particulares. Certamente, na maioria dos erros inatos, a proteína defeituosa ou ausente é uma enzima; dentre as exceções, estão a hipercolesterolemia familiar, cistinúria e doença de Hartnup, nas quais as proteínas afetadas são receptores ou estão envolvidas de alguma maneira no processo de transporte.

Padrões de hereditariedade

Erros inatos podem ser autossômicos (envolvendo um cromossomo que não o X ou o Y) ou relacionados com X, e o defeito genético pode ser dominante ou recessivo. Nos distúrbios dominantes, todos que carregam o gene são afetados pela doença; então, todo indivíduo afetado tem ao menos um dos pais afetados. Se o gene defeituoso for recessivo, ele ficará silencioso – a menos que ambas as cópias (materna e paterna) do gene carreguem a mutação, ou seja, indivíduos afetados devem ser homozigotos; pais que carreguem apenas uma cópia do gene afetado (heterozigoto) são portadores e não são afetados clinicamente. A [Figura 80.1](#) ilustra esses padrões de hereditariedade.

Estabelecer linhagens pode não ser simples. Um razão para isso é que a gravidade da doença pode variar amplamente entre indivíduos, mesmo dentro da mesma família. Em alguns casos, as manifestações clínicas podem ser tão brandas que a doença não pode ser detectada, mesmo que o gene defeituoso esteja presente. Quando isso ocorre a doença é definida como *não penetrante*. Logo, doenças dominantes podem parecer “pular” gerações, clinicamente.

Mecanismos patológicos

Erros inatos do metabolismo podem se manifestar clinicamente de várias maneiras:

- Acúmulo de substrato
- Redução do produto
- Desvio para intermediários
- Falhas no *feedback* negativo
- Falhas em mecanismos de transporte.

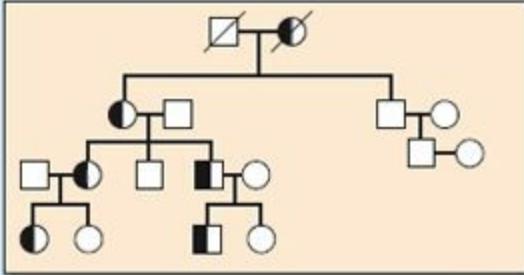
Estas estão ilustradas na [Figura 80.2](#).

Diagnóstico clínico

Ao suspeitar de um erro inato do metabolismo, o médico é confrontado com vários problemas. Primeiramente, a apresentação clínica é frequentemente inespecífica. Em um bebê, os sintomas podem incluir dificuldade na alimentação, letargia e vômito, que são observados em qualquer doença significativa; em crianças mais velhas, a dificuldade de crescimento ou desenvolvimento atrasado podem ser as únicas apresentações. Em segundo lugar, a gama de testes especializados utilizados para diagnosticar erros inatos é extensa e, para muitos, desconcertante. Dentre os indicativos úteis que devem elevar o índice de diagnósticos de suspeitas do laboratório, estão:

- Os pais são primos (as chamadas relações consanguíneas)
- Histórico de morte prematura de um irmão mais velho
- Surgimento de sintomas após mudanças na alimentação
- Características dismórficas
- Odor incomum ([Tabela 80.1](#)).

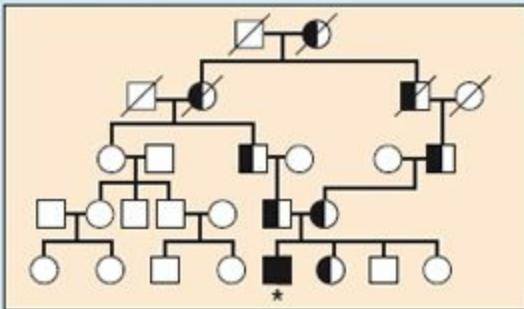
Autossômica dominante



A segunda cópia do gene no cromossomo homólogo não consegue compensar a cópia mutada:

- Gerações consecutivas afetadas
- Metade da prole afetada, homens = mulheres
- Individuos não afetados não podem transmitir a doença.

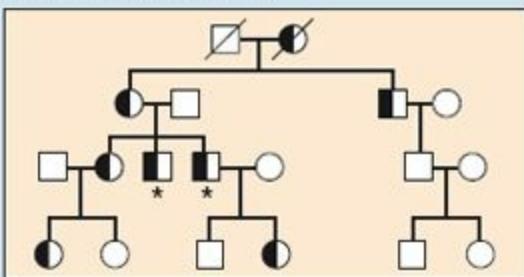
Autossômica recessiva



A segunda cópia do gene no cromossomo homólogo consegue compensar a cópia mutada:

- Individuos portadores não afetados podem transmitir a doença
- Se ambos os pais são portadores, então 1/4 de sua prole será afetada e metade será portadora
- Em geral, somente uma geração é afetada – indicada por "Individuos afetados podem ter duas cópias idênticas provenientes de um ancestral comum, como mostrado, ou ancestrais diferentes em 'heterozigotos compostos'."

Recessivo associado ao X



A segunda cópia do gene só está presente em mulheres. Na doença associada ao X recessiva:

- Somente homens são afetados – indicado por *
- Mulheres portadoras não afetadas transmitem a doença
- Toda a prole da mulher portadora herda a mutação – homens são afetados e mulheres são portadoras
- Homens afetados não podem transmitir a doença para seus filhos, mas todas as suas filhas são portadoras

Fig 80.1 Padrões de hereditariedade.

Uma classificação útil de erros inatos inclui tanto características clínicas quanto laboratoriais (Tabela 80.2).

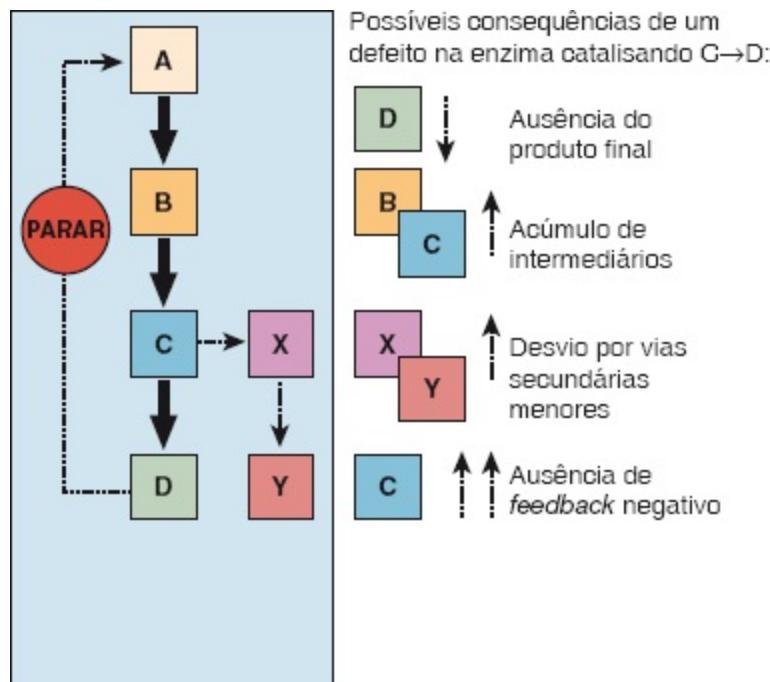


Fig 80.2 Mecanismos patogênicos resultantes de deficiências enzimáticas.

Diagnóstico laboratorial

Claramente, se houver uma base clínica para suspeitar de um erro inato do metabolismo em particular, devem ser requisitados exames específicos. Por exemplo, a existência de catarata deve levantar a suspeita de galactosemia, para a qual o exame apropriado é a medida de galactose-1-fosfato uridil transferase nas hemácias. Mais frequentemente, no entanto, não há características específicas. Exames laboratoriais de rotina podem ajudar a apontar a direção para exames subsequentes, sugerindo grupos particulares de distúrbios metabólicos (Tabela 80.3). Na situação aguda, na ausência de indícios, os seguintes exames, se indicados, devem sempre ser considerados e realizados com urgência:

- **Amônia plasmática.** Indicado principalmente em casos de alterações neurológicas/intoxicação; níveis muito elevados são frequentemente relacionados com disfunções do ciclo da ureia.
- **Ácidos orgânicos (urina) e aminoácidos (urina e plasma).** Distúrbios de ácidos orgânicos e aminoácidos abrangem coletivamente um grande grupo de erros inatos do metabolismo.
- **Lactato plasmático.** Deve ser avaliado especialmente se houver acidose, hipoglicemia ou alterações neurológicas; este teste está prontamente disponível na maioria dos laboratórios.
- **Galactose-1-fosfato uridil transferase.**

Excepcional nesta lista, pois é específico para um único distúrbio (galactosemia).

No entanto, essa condição é facilmente tratada retirando-se a galactose da dieta; é frequentemente fatal se não for reconhecida (especialmente em neonatos) e suficientemente comum para ser incluída em alguns programas de triagem populacional.



Nota clínica

Diagnosticar um erro inato *post mortem* não é despropositado: pode possibilitar o aconselhamento genético e salvar a vida de um irmão futuramente. Quando possível, amostras de sangue e urina devem ser coletadas após debate com um laboratório especializado. Erros inatos podem ser diagnosticados utilizando-se amostras da pele, fígado ou humor vítreo.

Tabela 80.1 **Erros inatos do metabolismo associados a odores característicos devido a intermediários orgânicos voláteis**

Erro inato do metabolismo	Odor
Doença da urina de xarope de bordo	Xarope de bordo
Fenilcetonúria	Mofado
Acidemia isovalérica	Chulé ou queijo
Trimetilaminúria	Peixe
Hipermetioninemia	Repolho

Tabela 80.2 **Classificação de erros inatos do metabolismo com base em características clínicas e laboratoriais**

Apresentação	Diagnóstico mais provável
"Intoxicação", cetoacidose (H^+ sanguíneo não ↑↑)	Doença da urina de xarope de bordo (distúrbio de aminoácidos)
"Intoxicação", cetoacidose	Disfunções de ácidos orgânicos
"Deficiência energética", acidose lática	Acidoses láticas congênitas
"Intoxicação", amônia elevada, sem cetoacidose	Defeitos no ciclo da ureia
"Deficiência energética", sem distúrbios metabólicos	Disfunções peroxissômicas Hiperglicemias não cetóticas
Disfunções de armazenamento, sem distúrbios metabólicos	Doenças de armazenamento lisossomais
Hipoglicemias, hepatomegalia, LFTs anormais	Doenças de armazenamento de glicogênio

"Intoxicação" e *"deficiência energética"* são manifestações contrastantes de alterações neurológicas no período neonatal. A *"intoxicação"* é caracterizada por um intervalo sem sintomas e então o surgimento de letargia ou coma. A *"deficiência energética"* é frequentemente associada à hipotonía e características dismórficas. A letargia e o coma raramente são sinais iniciais e frequentemente não há intervalos sem sintoma.

Tabela 80.3 Exames bioquímicos que podem ajudar a direcionar exames subsequentes

Teste	Comentário
Análise da urina	
■ Substâncias redutoras	■ Positivo para substâncias redutoras, mas não para glicose: suspeitar de galactosemia
■ Cetonas	■ Fortemente positivo: suspeitar de hipoglicemia (ver adiante) ■ Relativamente positivo, apesar de hipoglicemia ou jejum: suspeitar de disfunção de oxidação de ácidos graxos
■ pH	■ $\text{pH} < 5,5$ exclui acidose tubular renal como causa de acidose metabólica e aponta para disfunção de ácidos orgânicos
Sangue	
■ Hiato aniónico ($[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]$)	■ Acidose metabólica com grande hiato aniónico ($> 20 \text{ mmol/L}$): suspeitar de disfunção de ácidos orgânicos
■ Acidose metabólica (baixa $[\text{HCO}_3^-]$)	
■ Hipoglicemia	■ Relativamente inespecífica – encontrada em neonatos e compatível com muitos erros inatos do metabolismo: <ul style="list-style-type: none">– Distúrbios de ácidos orgânicos– Distúrbios de aminoácidos– Distúrbios de armazenamento de glicogênio– Galactosemia– Defeitos na oxidação de ácidos graxos
■ Hiponatremia	■ Se ocorrer juntamente com genitália ambígua: suspeitar de hiperplasia adrenal congênita
■ Alcalose respiratória	■ Se encontrada juntamente com alterações neurológicas: suspeitar de disfunção no ciclo da ureia
■ Testes de função hepática (LFTs) anormais	■ Relativamente inespecíficos – consistentes com: <ul style="list-style-type: none">– Galactosemia– Distúrbios no armazenamento de glicogênio– Tirozinemia– Deficiência de alfa-1-antitripsina
■ Hiperamonemias	■ Amônia plasmática significativamente elevada – suspeitar fortemente de distúrbios do ciclo da ureia ou disfunções de ácidos orgânicos

81 Seleção de distúrbios hereditários

Vários distúrbios hereditários estão resumidos na [Tabela 81.1](#).

Tabela 81.1 Seleção de distúrbios hereditários

Distúrbio	Característica principal
Porfiria intermitente aguda	As porfirias são disfunções na biossíntese do heme. As porfirias agudas, que têm como sintoma dor abdominal e características neurológicas, apresentam porfobilinogênio na urina durante um ataque, sendo isso diagnóstico.
Adrenoleucodistrofia	Essa doença neurodegenerativa rara é caracterizada pelo comprometimento no metabolismo e subsequente acúmulo de ácidos graxos de cadeia longa no plasma e tecidos e insuficiência adrenal
Agamaglobulinemia	Há a ausência completa da produção de imunoglobulinas. A deficiência seletiva de IgA é mais comum, com as crianças afetadas apresentando infecções respiratórias recorrentes
Deficiência de alfa-1-antitripsina	Pacientes com deficiência do inibidor de protease alfa-1-antitripsina podem apresentar doença hepática na infância ou enfisema pulmonar na idade adulta. Todos os pacientes com genótipos associados a baixos níveis de alfa-1 antitripsina no soro estão sujeitos a desenvolver enfisema se fumarem ou forem expostos a poluentes ambientais
Deficiência de biotinidase	Uma falha na reciclagem da biotina resulta em acidúria orgânica, retardos no desenvolvimento, convulsões, alopecia, hipotonía e perda da audição
Hiperplasia adrenal congênita	Esse nome é dado a distúrbios das enzimas envolvidas na biossíntese de hormônios esteroides. A mais comum é a falta de 21-hidroxilase nas vias que levam à síntese de cortisol e aldosterona (pp. 94-95)
Fibrose cística	Essa condição recessiva autossômica é relativamente comum, sendo encontrada em 1/1.600 nascimentos de caucasianos. Aproximadamente 1/22 da população é de portadores, tornando essa doença uma das anormalidades genéticas graves mais comuns. É causada por uma proteína defeituosa chamada de regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), que regula a função do trocador bicarbonato/cloreto
Cistinúria	Uma excreção elevada dos aminoácidos dibásicos cistina, lisina, arginina e ornitina levam à maior incidência de cálculo renal. Uma proteína carreadora defeituosa leva ao comprometimento da reabsorção tubular renal desses aminoácidos do filtrado glomerular
Cistinose	Trata-se de uma disfunção de armazenamento lisossomal, na qual há um defeito no transporte membranar de cistina. Cristais de cistina são depositados nos rins, fígado, baço, medula óssea e córnea
Hipercolesterolemia familiar	Ver páginas 134-135
Galactosemia	Está presente em aproximadamente 1:100.000 bebês no Reino Unido. Uma deficiência na galactose-1-fosfato uridil transferase significa que o bebê não pode utilizar o componente de galactose da lactose que está presente no leite. Esses bebês podem apresentar dificuldades no crescimento, vômito, diarreia e, caso não sejam tratados, podem morrer no período neonatal ou desenvolver doença hepática, retardamento mental, catarata e danos ao túbulo renal
Deficiência na glicose-6-fosfato desidrogenase	Trata-se de um distúrbio relacionado com o cromossomo X associado à icterícia neonatal no segundo ou terceiro dia de vida e crises hemolíticas induzidas por fármaco
Doença de	

armazenamento do glicogênio (tipo I: von Gierke)	Deficiências na glicose-6-fosfato fazem com que os estoques de glicogênio do corpo fiquem inacessíveis. Crianças com esse distúrbio apresentam hepatomegalia e hipoglicemia, acompanhadas por hiperlipidemia e acidose lática
Hemocromatose	Ver páginas 114-115
Homocistinúria	Uma deficiência na enzima cistationina sintase leva ao acúmulo de aminoácidos contendo enxofre. Crianças afetadas são normais no nascimento, mas desenvolvem problemas oculares, osteoporose e retardamento mental
Síndrome de Lesch-Nyhan	Esse é um tipo grave de deficiência na hipo-xantina-guanina fosforribosil transferase, uma enzima envolvida no metabolismo de bases de purina (pp. 145-145), resultando em atrasos no desenvolvimento, movimentos sinuosos excêntricos e automutilação
Doença da urina de xarope de bordo	Esse defeito na descarboxilação da cadeia lateral de aminoácidos como leucina, isoleucina e valina leva a danos cerebrais graves e morte durante o primeiro ano de vida
Mucopolissacarídeos	Esse grupo de disfunções é caracterizado pelo acúmulo no tecido de glicosaminoglicanos como heparina sulfato e dermatan sulfato. Isso resulta em deformidades do esqueleto, retardamento mental e morte prematura
Neoplasias endócrinas múltiplas	Ver páginas 142-143
Distrofia muscular	Ver páginas 146-147
Fenilcetonúria	Ver páginas 156-157
Acidemia propiônica	É causada pela deficiência de enzimas envolvidas no metabolismo da propionil coenzima A
Defeitos no ciclo da ureia	A deficiência de enzimas do ciclo da ureia resulta no acúmulo de amônia no sangue. Casos graves são frequentemente fatais nos primeiros dias após o nascimento
Raquitismo dependente de vitamina D	Ver páginas 76-77
Doença de Wilson	Causa sintomas neurológicos e hepáticos variáveis como consequência da toxicidade do cobre (pp. 116-117)

5 Comentários sobre casos clínicos

82 Comentários sobre casos clínicos

Caso clínico 1

Não é sabido se houve atraso no transporte da amostra até o laboratório, e o perfil de resultados apresentado (ureia sérica = 11,8 mg/L, sódio = 130 mmol/L e potássio = 6,7 mmol/L) sugere que o paciente pode ter depleção de sódio associada à uremia pré-renal e hipercalemia. Este perfil, se correto, é típico de doença de Addison, uma emergência endócrina. No entanto, um atraso na separação do soro e do coágulo torna as concentrações de potássio e sódio não confiáveis, uma vez que esses íons se movem, por meio de seus gradientes de concentração, para dentro e para fora dos eritrócitos. Neste sentido, outra amostra é requerida, a fim de se estabelecer o verdadeiro perfil de eletrólitos do paciente.

Caso clínico 2

Como é comum nessas circunstâncias, o garoto havia consumido uma grande quantidade de carboidratos refinados – duas latas de refrigerante, um *donut jam* e 200 g de outros doces variados – ao longo das duas últimas horas. Deste modo, é esperado que a concentração de glicose no sangue fosse alta e o diagnóstico de diabetes melito não deve ser feito. Em seguida, se persistirem preocupações acerca do diagnóstico, uma medida da glicemia de jejum seria apropriada.

Caso clínico 3

Após dois dias ou mais, os rins se adaptam à entrada reduzida e são capazes de conservar sódio, potássio e água. No entanto, o indivíduo em questão irá continuar a perder água imperceptivelmente e, como resultado, o FIC e FEC irão reduzir em igual proporção. Após três ou quatro dias, a redução irá se tornar crítica, o FEC poderá ser insuficiente para manter a circulação e, caso não seja corrigido, este quadro poderá levar à morte.

Muitos indivíduos nesta situação serão também gravemente prejudicados pela perda significativa de sangue. Obviamente, isso comprometer o volume de FEC e fará com que a sobrevivência se torne improvável.

Caso clínico 4

Estes valores de ureia e eletrólitos são típicos de hiponatremia dilucional. O padrão normal de pressão sanguínea e das concentrações de ureia e creatinina faz com que a depleção de sódio seja um mecanismo improvável para a hiponatremia da paciente. A ausência de edema exclui a possibilidade de um aumento

significativo na quantidade total de sódio no corpo. Esses resultados são característicos da chamada síndrome da antidiurese inapropriada (SIAD) e advém da secreção de AVP em resposta a estímulo não osmótico. A produção ectópica de AVP é extremamente rara, mesmo em paciente com câncer. A osmolalidade da urina significa menos que a urina maximamente diluída; ou seja, excreção de água comprometida, o que está de acordo com SIAD. Contudo, este padrão é igualmente consistente com a depleção de sódio (a hipovolemia resultante da perda de sódio e água é um forte estímulo não osmótico para secreção de AVP). No entanto, a urina maximamente diluída (50 mmol/kg ou menos) é clinicamente óbvia – está associada a fluxos urinários em excesso de 500 mL/hora. Assim, medidas da osmolaridade urinária adicionam pouco ao diagnóstico de hiponatremia.

Caso clínico 5

Trata-se de uma apresentação clássica de depleção grave de sódio e água com evidências clínicas (hipotensão, taquicardia, fraqueza) e bioquímicas (uremia pré-renal, com aumento significativo de ureia sérica e um modesto aumento de creatinina sérica), as quais indicam redução grave no volume de FEC. É importante observar que a concentração sérica de sódio é um guia ruim para a existência ou não de depleção de sódio. Este paciente requer, urgentemente, reposição de água e sódio. Com base em seus sintomas gastrointestinais, a reposição deverá ser realizada por via intravenosa, utilizando-se solução de cloreto de sódio 0,9%.

Caso clínico 6

Os resultados bioquímicos sugerem, fortemente, uremia pré-renal, uma vez que há um marcado aumento de ureia sérica e um modesto aumento de creatinina sérica. O paciente tem hipernatremia grave, e essas duas observações indicam que ele sofreu primariamente de depleção de água. O potássio sérico está normal, uma vez que este é seu hiato aniónico (*anion gap*). Esses resultados, por conseguinte, indicam a ocorrência de profunda e simples depleção de água.

Em casos como este, é essencial excluir a possibilidade de pré-coma diabético não cetônico (a glicemia do paciente estava 9,2 mmol/L, o que exclui este diagnóstico). Cetonas ou acidose não foram detectadas. A partir do histórico clínico do paciente, foi rapidamente estabelecido que ele não havia se alimentado ou ingerido qualquer bebida por mais de três dias. Um diagnóstico de depleção pura de água foi, por conseguinte, definido com base no histórico, nos achados clínicos e nas características bioquímicas.

Caso clínico 7

A elevação de pressão sanguínea observada no presente caso não é usual,

principalmente se a paciente estiver tomando a medicação prescrita. A primeira ação é checar a compatibilidade. Assumindo compatibilidade, estenose da artéria renal deve ser considerada, particularmente frente ao histórico de doença vascular. Este quadro é melhor detectado por imagem (p. ex., angiografia RM), embora os níveis grosseiramente elevados de renina possam ser também úteis no diagnóstico. Neste caso, a hipocalemia resulta da atividade mineralocorticoide aumentada. Outras causas de aumento da atividade mineralocorticoide, como as síndromes de Conn e Cushing, também podem explicar estes achados.

Caso clínico 8

Esta mulher apresenta características de depleção de sódio; ela tem provavelmente uma depleção de água de grau médio. As evidências de depleção de sódio são a fraqueza progressiva, uremia pré-renal e hiponatremia. Embora sua taxa de filtração glomerular tenha diminuído, sua função tubular parece satisfatória, como demonstrado pela habilidade de produzir urina concentrada e de conservar o sódio da urina. Esta paciente recebeu fluidoterapia pós-operatória inadequada. O regime de tratamento em questão foi especialmente deficiente em sódio, o que levou à redução do FEC e ao desenvolvimento de uremia pré-renal. A redução de FEC também estimulou a secreção de aldosterona, o que justifica a conservação de sódio pelos túbulos renais.

Idealmente, para prescrever uma fluidoterapia adequada para a paciente em questão, deve-se estimar os déficits de sódio, potássio e água a partir de gráficos de balanço fluídico. Observação particular deve ser feita a perdas relativamente ricas em sódio, como fluidos de drenagem, perdas por fistulas, estomas ou por aspiração nasogástrica. Perdas imperceptíveis de água e urinárias também devem ser levadas em consideração.

Caso clínico 9

A depuração de creatinina é calculada por meio da fórmula apresentada a seguir, em que U é a concentração de creatinina na urina, V é o fluxo urinário e P é a concentração plasmática ou sérica de creatinina. Como há 1.440 minutos em um dia, o fluxo urinário do paciente em questão é $V = 2.160/1.440 = 1,5 \text{ mL/minuto}$. A creatinina urinária deve ser dada nas mesmas unidades que a creatinina sérica. A concentração de creatinina na urina é:

$U = 7,5 \text{ mmol/L} = 7500 \mu\text{mol/L}$. A creatinina sérica é: $P = 150 \mu\text{mol/L}$. Então:

$$\frac{UV}{P} = \frac{7.500 \times 1,5}{150} = 75 \text{ mL/minuto}$$

A quantidade resultante é baixa para um homem jovem.

Uma vez descoberto que a coleta de urina foi de 17 horas e não de 24 horas, o fluxo urinário foi recalculado ($2.160/1.020$):

$$V = 2,1 \text{ mL/minuto}$$

Recalculando a depuração de creatinina:

$$\frac{UV}{P} = \frac{7.500 \times 2,1}{150} = 105 \text{ mL/minuto}$$

Este valor está dentro do intervalo esperado para um homem jovem. Pode-se observar, por conseguinte, como erros no tempo e coleta da urina podem influenciar significativamente o cálculo da depuração de creatinina. Erros de coleta são, de longe, as falhas mais sérias e comuns encontradas na estimativa da depuração de creatinina.

Caso clínico 10

Pode-se fazer um diagnóstico confiável de diabetes insípido central a partir do histórico de traumatismo craniano e pela observação de que a paciente estava produzindo grandes volumes de urina e queixando-se de sede. Os níveis de glicemia excluem a possibilidade de diabetes melito como causa da poliúria, ao passo que a hipernatremia responde pela sede da paciente. Em circunstâncias normais, uma concentração de sódio de 150 mmol/L estimularia a produção de AVP e levaria a urina a ser maximamente concentrada. A urina desta paciente está, no entanto, inapropriadamente diluída. Seria desnecessário, e além disso perigoso, a tentativa de se realizar um teste de privação de água nesta paciente. Observe que a ureia sérica não está aumentada. Isso reflete no alto fluxo urinário, apesar da significante depleção de água.

Caso clínico 11

O paciente está em uma dieta de baixo carboidrato, a fim de perder peso. A ingestão de carboidrato deste paciente é tão baixa que ele está utilizando suprimento de ácidos graxos de tecido adiposo para produzir energia suficiente. Corpos cetônicos são produzidos e liberados como parte desse processo.

Caso clínico 12

A peça mais informativa deste caso é o achado de edema cutâneo de "picada", uma vez que direciona consideravelmente o diagnóstico diferencial de proteinúria, o qual poderia ser muito extenso em outros casos. A combinação de proteinúria e edema de "picada" pode ser explicada pela síndrome nefrótica, na qual a perda de proteína na urina resulta em hipoalbuminemia. No entanto, insuficiência cardíaca congestiva é a explicação mais provável. Esta opção é mais comum que a síndrome nefrótica e está frequentemente associada à proteinúria.

Caso clínico 13

O aumento marcante no nível de ureia sérica, associado ao modesto aumento na

creatinina sérica, indicaria a experiência de uremia pré-renal. Pacientes febris são frequentemente hipercatabólicos, o que poderia contribuir para a alta ureia sérica. O baixo nível de bicarbonato sérico e alta lacuna aniónica do paciente indicam que ele apresenta acidose metabólica, a qual pode levar o potássio a mover-se do compartimento intracelular para o espaço extracelular. A redução na taxa de filtração glomerular do paciente resulta na inabilidade de manter o nível normal de potássio sérico, frente ao e fluxo deste, e ambos esses fatores contribuem para a hipercalcemia.

Caso clínico 14

Neste caso, aureia sérica, embora alta, é relativamente baixa em comparação à creatinina sérica. Este quadro é consistente com baixa ingestão proteica. O nível de bicarbonato sérico é baixo, indicando acidose metabólica. Entretanto, a lacuna aniónica está normal e, por isso, é improvável que a $[H^+]$ do paciente esteja grosseiramente anormal. Assim, é provável que a hipercalcemia seja inteiramente devido à baixa taxa de filtração glomerular, sendo o efluxo de potássio do compartimento intracelular para o extracelular de menor importância. A hiponatremia, neste caso, reflete a excreção insuficiente de água resultante da inabilidade dos túbulos renais de responder à AVP. Estes resultados indicam, claramente, que a paciente necessita continuar a diálise. A condição de cálcio sérico desta paciente também deve ser avaliada. Hipocalcemia deve ser descartada e uma alta atividade sérica de fosfatase alcalina pode indicar a existência de doença óssea metabólica. A insurgência de PTH sérica é outro marcador muito sensível para doença óssea metabólica em pacientes com insuficiência renal.

O tratamento de doença óssea metabólica em casos de insuficiência renal é direcionado para a correção de hipocalcemia e hiperfosfatemia, por exemplo, com sais orais de cálcio e calcitriol (forma ativa da vitamina D).

Caso clínico 15

As concentrações baixa $[H^+]$ e alta de bicarbonato confirmam que o paciente em questão tem alcalose metabólica. O aumento de PCO_2 indica que há compensação respiratória parcial da alcalose. A perda de $[H^+]$ terá sido causada pelos vômitos intensos, os quais, em vista do histórico, são provavelmente devido à estenose pilórica. A ingestão de bicarbonato não levaria a esse grau de alcalose, embora pudesse agravar a situação. O vômito intenso levou à desidratação e esta condição é manifestada pela existência de uremia pré-renal. A hipocalemia advém da combinação de perda de potássio nos vômitos e pela alcalose metabólica, causada pelo influxo de potássio do FEC para o FIC.

Os resultados de testes de urina são característicos de paciente com desidratação e alcalose metabólica dadas por vômito. Neste caso, a aldosterona

está sendo secretada na tentativa de expandir o FEC e o paciente está conservando sódio, apesar da hipernatremia. O hiperaldosteronismo está promovendo a perda de potássio, apesar da hipocalemia, e perda de íons hidrogênio, resultando na clássica paradoxal urina ácida.

Caso clínico 16

As altas $[H^+]$ e PCO_2 confirmam a existência de acidose respiratória, a qual, de acordo com o histórico, seria esperada. Observa-se que a concentração de bicarbonato não está anormalmente aumentada, o que indica que este é um desenvolvimento agudo, e a compensação renal para a acidose respiratória não teria tempo para impactar significativamente o distúrbio em questão.

Caso clínico 17

A $[H^+]$ está no limite superior do intervalo de referência. A PCO_2 está marcadamente elevada, o que indicaria a presença de acidose respiratória; no entanto, a concentração de bicarbonato também está marcadamente aumentada pela resposta compensatória para a acidose respiratória. O paciente tem insuficiência respiratória tipo 2.

Caso clínico 18

A característica dominante da disfunção ácido-base desta paciente é a alcalose, uma vez que a $[H^+]$ está baixa. A concentração de bicarbonato está aumentada, indicando alcalose metabólica. A PCO_2 está aumentada (acidose respiratória) e esta condição pode advir da compensação parcial para a alcalose metabólica. Entretanto, a PCO_2 está muito alta para a compensação ser a única explicação. O histórico de doença respiratória desta paciente é a outra causa para a acidose respiratória.

A PCO_2 indica que a paciente está oxigenando satisfatoriamente seu sangue.

A hipocalemia e a alcalose metabólica desta paciente podem ser explicadas por profunda depleção de potássio dada pelo uso de diurético com ingestão inadequada de potássio. Os princípios para o tratamento são suplementação com potássio e alteração do fármaco diurético para uma alternativa que possa melhorar a perda de potássio, por exemplo, uso de um inibidor de ACE.

Caso clínico 19

De longe, o diagnóstico mais provável, baseando-se nas informações dadas, é síndrome nefrótica. Na síndrome nefrótica, é esperado que a concentração de albumina sérica esteja baixa e que a concentração de albumina na urina esteja alta. A concentração de ureia sérica e de eletrólitos é frequentemente normal neste caso. Embora a membrana basal glomerular possa estar danificada, a taxa

de filtração glomerular é geralmente normal nos estágios iniciais da síndrome nefrótica. Hipercolesterolemia é uma característica desta síndrome. O histórico de infecções recorrentes sugere certo grau de deficiência imune. Provavelmente, esta paciente está perdendo imunoglobulinas e componentes do sistema do complemento em sua urina, e isso pode levar a uma imunodeficiência relativa.

Caso clínico 20

Este paciente está sofrendo de mieloma múltiplo. Ele está entre os quase 20% dos pacientes com mieloma que não apresentam paraproteína no soro, mas têm proteinúria de Bence Jones. A função renal do paciente deve ser testada e a hipercalcemia deve ser excluída.

Caso clínico 21

O quadro deste paciente é típico de uma síndrome coronária aguda, a qual pode ser, neste caso, a manifestação de um infarto agudo do miocárdio em estágio avançado. Deve-se realizar um eletrocardiograma do paciente o quanto antes, o qual, em combinação com o histórico, pode confirmar o diagnóstico de um IAM. A concentração de troponina plasmática deve ser mensurada, embora esta possa não estar aumentada em pacientes com uma síndrome coronária aguda até 12 horas após a ocorrência da dor.

Caso clínico 22

Carcinoma metastático de seio é o diagnóstico mais provável neste caso. Os testes de função hepática indicam que há pouco dano hepatocelular e que a excreção de bilirrubina está normal. Estes resultados, no entanto, não excluem a possibilidade de metástase hepática, dando origem a regiões localizadas de obstrução intra-hepática. Neste caso, a γ GT também deverá estar aumentada. Valores normais para a concentração de cálcio não excluem a possibilidade de metástase óssea, a qual é outra fonte de alta atividade de fosfatase alcalina; esta condição pode ser confirmada pelo estudo das isoenzimas de fosfatase alcalina. Uma terceira possibilidade é que haja recorrência local do tumor, com produção de fosfatase alcalina pelo próprio tumor, embora esta alternativa seja muito improvável. Neste caso, um escaneamento ósseo seria muito útil.

Caso clínico 23

Neste caso, o diagnóstico mais provável é carcinoma da cabeça do pâncreas obstruindo o ducto biliar comum. O outro grande diagnóstico diferencial seria de nódulos linfáticos dilatados na porta hepática obstruindo o ducto biliar comum, o que explicaria o quadro clínico tão bem quanto o carcinoma pancreático. Esta condição poderia resultar de qualquer câncer abdominal ou hematológico; por exemplo, hepatoma (o paciente fazia uso moderado de bebida alcoólica) ou

linfoma. Outros diagnósticos diferenciais incluem colangiocarcinoma e pedras na vesícula, embora sejam pouco prováveis. Carcinoma da cabeça do pâncreas classicamente dá origem a grave, indolor e profunda icterícia, a qual está de acordo com o valor de bilirrubina de 250 µmol/L. Trata-se de uma icterícia obstrutiva descomplicada, a qual é caracterizada por atividade de fosfatase alcalina três vezes maior que o limite superior do intervalo de referência. As atividades de aspartato e alanina transferase não indicam dano hepatocelular grave. De longe, a investigação seguinte mais importante seria a respeito das estruturas na vizinhança da cabeça do pâncreas e do ducto biliar comum, buscando a causa da obstrução. Esta investigação poderia ser realizada por ultrassom ou radiologia.

Caso clínico 24

As características mais notáveis destes resultados são o marcado aumento nas atividades de aspartato e alanina transferases. Este aumento indica a presença de dano hepatocelular agudo. Há certo grau de colestase, como indicado pelo aumento no nível de bilirrubina associado ao aumento na atividade de fosfatase alcalina. Uma vez que o aumento na atividade de fosfatase alcalina é menor que duas vezes o limite superior do intervalo de referência, colestase provavelmente não é a causa dominante da icterícia. Espera-se aumento na concentração de γ GT, uma vez que esta enzima encontra-se aumentada em várias formas de doença hepática.

O diagnóstico diferencial neste caso inclui hepatite viral ou hepatite alcoólica. Uma reação idiossincrática ao fármaco também é possível.

Caso clínico 25

Repita a glicemia de jejum. O diagnóstico de diabetes melito não é confirmado até que amostras coletadas em pelo menos duas ocasiões diferentes situem o paciente na categoria de diabético.

Caso clínico 26

De longe, o diagnóstico mais provável neste caso é cetoacidose diabética. Este distúrbio pode ter sido precipitado por uma série de condições, como infecção. Isso pode ter causado a anorexia e a paciente pode ter omitido a condição para tomar insulina. Traumas podem aumentar os requerimentos do paciente por insulina, porém não há indícios de que este seja o caso. A glicemia pode ser checada na cabeceira ou uma amostra de urina pode ser analisada quanto à presença de cetonas. Os testes laboratoriais requeridos são ureia e eletrólitos, a fim de avaliar a função renal e a existência ou não de hipercalemia, e a concentração de sódio sérica. A condição ácido-básica do paciente deve ser avaliada para quantificar a gravidade da acidose, e a glicose sanguínea deve ser mesurada acuradamente. Estes resultados influenciarão o tratamento do

paciente. Em casos como este, é essencial que amostras de sangue, urina e, se apropriado, expectoração sejam enviadas ao laboratório de microbiologia para análise de possíveis infecções.

Caso clínico 27

Hipoglicemia noturna é a causa mais provável dos sintomas desta paciente. O diagnóstico pode ser realizado por meio da medida de glicemia durante os eventos sintomáticos. No entanto, isso pode ser angustiante para os pacientes e nem sempre factível. Evidência indireta de hipoglicemia noturna pode ser obtida pela medida da excreção urinária de catecolamina ou de cortisol durante a noite. Uma pista adicional pode ser obtida se o nível de hemoglobina glicada indicar bom controle diabético frente à hiperglicemia durante o dia. Em muitos casos semelhantes a este, a hipoglicemia noturna é inferida se os sintomas são aliviados pela mudança no regime de insulina ou pelo aumento de ingestão alimentar antes de dormir.

Caso clínico 28

Uma vez que a insuficiência renal é uma das causas mais comuns de hipocalcemia, a ureia sérica e os eletrólitos da paciente devem ser medidos. No entanto, insuficiência renal insuspeita é improvável, uma vez que a concentração de fosfato sérica está normal. O nível de PTH plasmático deve ser mensurado e, se alto (apropriado para a baixa concentração de cálcio), a deficiência de vitamina D é o diagnóstico mais provável, e a causa deve ser investigada. Em particular, um histórico detalhado de dieta deve ser obtido. Um aumento na fosfatase alcalina sérica é compatível com o diagnóstico de deficiência de vitamina D. A dor nos ossos é causada pela osteomalácia subjacente.

Baixos níveis de PTH irão indicar hipoparatireoidismo. Outras causas de hipocalcemia são improváveis neste caso.

Caso clínico 29

Neste caso, os dois diagnósticos mais prováveis são hiperparatireoidismo primário e hipercalcemia advinda de câncer. A investigação bioquímica mais importante a ser realizada neste estágio é a medida da concentração de PTH plasmático, a qual estará alta no caso de hiperparatireoidismo primário, e suprimida no caso de hipercalcemia advinda de câncer. Em pacientes com hipercalcemia advinda de câncer, a doença por detrás do quadro costuma ser detectada por um cuidadoso exame clínico e de histórico do paciente. Há, entretanto, notáveis exceções, sendo o mieloma múltiplo uma delas, e, portanto, amostras de soro e de urina devem ser encaminhadas para análise da presença de paraproteínas por eletroforese. Um pedido geral de análise de marcadores tumorais não deve ser solicitado, a menos que haja clara indicação clínica para tal.

A atividade de fosfatase alcalina deve ser mensurada, e as respectivas isoenzimas estudadas, especialmente se os níveis plasmáticos de PTH estiverem suprimidos.

O paciente apresenta evidências de desidratação e tem hipercalcemia grave, o que deve ser tratado por reidratação em primeira instância.

Caso clínico 30

Embora esta paciente seja hipocalcêmica, o aumento compensatório esperado no nível de PTH pode não ser observado frente à grave hi-pomagnesemia. Portanto, a concentração de PTH pode estar baixa.

Esta paciente necessita de reposição de magnésio. Como os sais de magnésio causam diarreia, eles devem ser administrados por via parenteral, especialmente nos casos em que existe diarreia e má-absorção estabelecidas. É provável que, uma vez que haja reposição de magnésio, os suplementos originais de vitamina D e cálcio da paciente sejam suficientes para mantê-la em um estado normocalcêmico. Entretanto, ela pode requerer, futuramente, doses regulares de magnésio intravenoso.

Caso clínico 31

Uma vez que a doença de Paget pode ser considerada um distúrbio de remodelamento ósseo, a fosfatase alcalina sérica, a qual é um bom marcador de atividade osteoblástica, pode ser utilizada para monitorar o progresso da doença. Entretanto, esta medida não pode ser utilizada para demonstrar o envolvimento de um osso ou deformidade específicos; isto deve ser realizado radiologicamente. Se o paciente está sendo tratado com bifosfonato, a concentração sérica de cálcio deve ser monitorada, uma vez que hipocalcemia é um efeito colateral bem conhecido deste fármaco.

Caso clínico 32

Caso haja suspeita de pan-hipopituitarismo, uma dose mais baixa de insulina deve ser utilizada. Isso porque a deficiência relativa de glicocorticoides e de hormônio de crescimento está associada a um aumento na sensibilidade à insulina.

Neste caso, a prolactina basal está tão elevada, que prolactinoma é o diagnóstico até que se prove o contrário. Imagens da pituitária do paciente confirmam o diagnóstico.

O estresse de hipoglicemias induzido neste paciente não causa o aumento esperado no cortisol sérico. Torna-se essencial, portanto, que ele seja iniciado na reposição de esteroide antes da cirurgia. O baixo nível de T₄ livre combinado à resposta anormal de TSH (ou seja, o nível de 60 minutos sendo maior que o nível de 30 minutos) suporta um diagnóstico de hipotireoidismo secundário. Ele deve, portanto, ser iniciado também na reposição de tiroxina. Uma vez que a

prolactina diminui drasticamente em resposta a agonistas de dopamina, ele deve ser iniciado, pré-operatoriamente, em bromocriptina ou cabergolina, a fim de reduzir o tamanho do tumor.

Caso clínico 33

Deficiência de hormônio de crescimento deve ser uma suspeita, particularmente em vista da documentada queda na taxa de crescimento do paciente no último ano. Medidas aleatórias de GH são potencialmente enganadoras – resultados falso-positivos e falso-negativos são frequentes. Muitos endocrinologistas medem o GH estimulado; um resultado $> 6 \mu\text{g/L}$ exclui a possibilidade de deficiência de GH.

Caso clínico 34

Esta paciente tem uma alta concentração de T₄ sérica porque o componente estrogênio da terapia de reposição hormonal estimula a síntese de tiroxina ligada à globulina. Portanto, para manter um nível normal de T₄ livre fisiologicamente ativo, o nível sérico total de T₄ necessita estar aumentado. O T₄ livre medido está provavelmente dentro dos limites de referência.

De longe, a investigação mais importante para esta paciente é uma biópsia de aspiração, com agulha fina, do nódulo tireoide. Frequentemente, lesões císticas serão drenadas neste procedimento e podem não se repetir. É importante, contudo, que seja obtida amostra adequada do epitélio tireoide, a fim de possibilitar que o diagnóstico de câncer de tireoide seja excluído ou confirmado.

Caso clínico 35

Os resultados de baixa concentração de T₄ livre e elevação marcante de TSH sugerem hipotireoidismo primário. Os músculos esquelético e cardíaco são afetados no hipotireoidismo, levando à liberação de creatina quinase na circulação. Esta condição, combinada ao decréscimo na taxa catabólica de creatina quinase, é suficiente para elevar os níveis desta enzima aos valores observados no caso em questão. A aspartato aminotransferase está mediamente elevada, e seus níveis irão cair, acompanhando os níveis de creatina quinase e de colesterol, após poucas semanas de tratamento com tiroxina. Frente à evidência de isquemia miocárdica, é prudente introduzir a reposição de tiroxina cautelosamente (uma dose baixa não deve ultrapassar 50 μg diariamente). Altas doses iniciais podem precipitar uma isquemia miocárdica e, em casos como este, em que o hipotireoidismo é grave, causar efusões pericárdicas e insuficiência ventricular funcional.

Caso clínico 36

É provável que esta paciente tenha sofrido uma recaída em sua tirotoxicose. A

gravidade do desarranjo bioquímico da tireoide (T_4 livre 66 pmol/L) torna provável que ela seja tirotóxica e sintomática.

A falha repetida da terapia medicamentosa pode justificar o uso de tratamentos alternativos, como iodo radioativo e cirurgia. O primeiro inibe a produção de hormônio tireoidiano irreversivelmente, e o paciente necessitará de terapia de reposição de tiroxina, permanentemente, a partir de então.

Caso clínico 37

Sempre que a combinação de hiponatremia e hipercalemia é encontrada, deve-se suspeitar de insuficiência adrenocortical. Há um modesto aumento na concentração sérica de creatinina combinado a uma concentração normal de ureia sérica, quadro este que não é característico de doença de Addison. Em casos de insuficiência adrenal, o paciente costuma apresentar uremia pré-renal, o que leva a ureia sérica a aumentar mais que a creatinina. A baixa concentração de bicarbonato é uma característica de insuficiência adrenal, e pode refletir a falta tanto de atividade mineralocorticoide quanto a de acidose láctica, a última sendo resultante da hipovolemia e associada à reduzida perfusão tecidual.

É essencial que pelo menos uma análise cronometrada aleatória de cortisol seja solicitada para este paciente. A menos que o resultado esteja grosseiramente elevado, excluindo consequentemente a insuficiência adrenal, um teste de Synacthen deve ser considerado. Como o paciente apresenta fortes dores nos músculos esqueléticos, a creatinina quinase dever ser mensurada, uma vez que a hipercalemia pode advir da liberação de potássio do músculo danificado. Se rabdomiólise for detectada, torna-se importante monitorar a função renal e a condição de cálcio cuidadosamente.

Caso clínico 38

Este quadro é clássico de insuficiência adrenal aguda com sintomas, achados físicos e perfil de eletrólitos característicos. O diagnóstico é confirmado pelo teste de Synacthen.

Esta paciente apresentou-se com depleção de sódio e uremia pré-renal. Como seu FEC foi expandido com cloreto de sódio 0,9%, houve melhora na taxa de filtração glomerular da paciente, a qual é suficiente, ainda que na ausência de aldosterona, para corrigir a hipercalemia pelo aumento da excreção urinária de potássio. A redução do volume sanguíneo nesta paciente estimularia a secreção de vasopressina, levando à hiponatremia. A infusão de cloreto de sódio irá inibir, pelo restabelecimento do volume sanguíneo, a secreção de AVP, possibilitando a correção da hiponatremia.

Caso clínico 39

A síndrome de Cushing é o diagnóstico mais provável neste caso. Deve-se confiar

neste diagnóstico frente ao aumentado quociente cortisol: creatinina, e à falha na supressão pelo uso de baixa dose de dexametasona. O diagnóstico de síndrome de Cushing, por si só, não é suficiente para tornar possível que o correto tratamento seja aplicado, sendo, para tanto, necessário descobrir a causa da síndrome. Este paciente deve realizar um teste de supressão de alta dose de dexametasona, medindo-se cortisol sérico e ACTH. A supressão de cortisol, assim como um aumento anormal na concentração de ACTH, apontaria para uma síndrome de Cushing dependente da pituitária. Um adenoma pode serativamente investigado nas glândulas pituitária e adrenais da paciente por escaneamento TC ou RM. Se a concentração de ACTH da paciente está anormalmente aumentada, pode-se proceder a uma caracterização venosa seletiva para localizar a fonte, a qual pode advir de um tumor carcinoide do pulmão.

Caso clínico 40

Este quadro clínico, associado aos achados bioquímicos de aumentada testosterona, reduzido SHBG e aumentada taxa LH/FSH, é característico de síndrome do ovário policístico. O exame de ultrassom dos ovários da paciente irá confirmar o diagnóstico. Pacientes com obesidade e/ou PCOS são resistentes à insulina, o que estimula a hiperinsulinemia compensatória. Em muitas mulheres com resistência à insulina, os ovários permanecem relativamente mais sensíveis à insulina que outros tecidos, e a hiperinsulinemia estimula a produção ovariana de andrógeno.

Caso clínico 41

Medidas acuradas e sequenciais de peso são os métodos mais importantes de monitorar o progresso nutricional do paciente. Pacientes estão sob risco de desenvolver deficiência de micronutrientes se eles experimentam dificuldade em engolir e, como consequência, alteram sua dieta para uma alternativa deficiente em um ou mais componentes. Por exemplo, frutas e vegetais frescos podem ser sacrificados a favor de alimentos altamente processados, causando deficiência de vitamina C. Outra opção a ser considerada para esses pacientes é que, dada a sua grave e incurável doença, eles podem ingerir quantidades excessivas de suplemento vitamínico e de elemento traço na vã tentativa de impedir o progresso da doença. Uma avaliação cuidadosa da dieta deste paciente deve ser realizada e, se houver suspeita, a deficiência ou o excesso de vitamina ou elemento traço devem ser testados bioquimicamente.

Caso clínico 42

A medida da concentração de vitamina B₁₂ sérica é inapropriada em pacientes com alimentação parenteral. Um hemograma de rotina é de mais valia neste caso. Em um paciente com anemia perniciosa sentindo "fraqueza", deve-se suspeitar de

outras doenças autoimunes. Seria sensato solicitar testes de função da tireoide e de glicose. A incidência de câncer de estômago tem aumentado dentre os pacientes com anemia perniciosa e este diagnóstico também deve estar em mente.

Caso clínico 43

Este paciente tem intestino delgado insuficiente para permitir a alimentação entérica. Ele irá, portanto, requerer nutrição parenteral alongo prazo. É importante que ele seja encorajado a ingerir alguns fluidos e nutrientes orais, a fim de manter a integridade do intestino remanescente.

Os requerimentos calóricos e nitrogenados para reestabelecimento e manutenção de seus músculos esqueléticos e massa corporal devem ser avaliados. É importante acessar a linha de base do seu estado de micronutrientes, a fim de que qualquer deficiência possa ser corrigida. Uma vez que ele irá receber no futuro o cerne de sua nutrição por via parenteral, é necessário monitorar o estado de micronutrientes deste paciente. Se for estável, sua condição de nutrição deve ser checada a cada 6 meses, juntamente com seu peso, espessura da pele e massa muscular esquelética.

Caso clínico 44

Em um paciente como este, em uma UTI, as medidas bioquímicas mais frequentemente úteis são:

- *Ureia e eletrólitos séricos* para monitorar a função renal e *potássio sérico*, uma vez que o paciente pode se tornar hipercalêmico como resultado de dano tecidual.
- *Oximetria de pulso* para acessar a oxigenação tecidual.
- *Análise de gases no sangue e lactato plasmático*, para detectar e quantificar disfunções ácido-base que possam surgir.
- *Enzimas musculares no soro*, como a CK, podem ser úteis na detecção de síndrome compartimental ou no monitoramento rabdomiólise.

Caso clínico 45

O diagnóstico de recorrência ou metástase espalhada do câncer de mama necessita ser excluído por exames de imagem do fígado e esqueleto desta paciente. Medidas de γGT e estudo das isoenzimas de fosfatase alcalina podem ajudar a localizar a fonte desta enzima. No entanto, aumento na atividade de fosfatase alcalina óssea não necessariamente significa metástase óssea. Tendo em vista o histórico e os sintomas da paciente, osteomalácia ou má-nutrição podem ser explicações para o quadro. Se a paciente apresenta má-nutrição ou má-absorção, ela pode ter uma anemia microcítica devido à deficiência de folato ou

B_{12} e pode ser deficiente em outras vitaminas ou outros nutrientes como zinco. Má-absorção é frequentemente difícil de detectar clinicamente e é necessário proceder a testes para má-absorção como medida de gordura fecal.

Caso clínico 46

Este paciente apresenta os sintomas e sinais clássicos de anemia por deficiência de ferro. Os achados de baixa concentração de ferritina sérica combinada à baixa concentração de ferro sérico e saturação percentual de transferrina são característicos desta condição. No entanto, se houver suspeita de anemia por deficiência de ferro, a mais importante e, usualmente, a única investigação a ser solicitada é a demonstração da ocorrência de anemia microcítica hipocrômica pelo exame do filme de sangue juntamente com baixa hemoglobina.

Caso clínico 47

A observação de alta concentração de cobre no fígado indicaria que o paciente morreu de doença de Wilson, uma doença autossômica recessiva. A irmã do paciente (e irmãos, se houver) deve ser avaliada quanto à presença de doença de Wilson. As medidas de cobre sérico, ceruroplasmina e cobre urinário podem indicar se a paciente também apresenta a doença. Uma biópsia do fígado é indicada para confirmar o diagnóstico e possibilitar que o tratamento seja iniciado. Análises de DNA estão disponíveis para avaliação do diagnóstico. Dado o grande número de mutações, o teste de DNA tem valor somente dentro das famílias, a fim de detectar membros afetados e identificar portadores.

Caso clínico 48

Eritromicina inibe o metabolismo de teofilina. Como o tratamento com eritromicina ainda era requerido, o tratamento da paciente com teofilina foi paralisado por 2 dias e reiniciado, posteriormente, em uma dose menor. Uma vez que a infecção havia sido resolvida, a paciente voltou à dose original de teofilina.

Caso clínico 49

Estes resultados indicam que este paciente ingeriu uma superdose de salicilato. O valor de salicilato plasmático de 4,6 mmol/L contribui para o valor relativamente alto de 18 mmol/L de lacuna aniónica. A intoxicação por salicilato é associada à acidose metabólica, devido ao desacoplamento da fosforilação oxidativa, e à alcalose respiratória, em virtude do estímulo direto do centro respiratório. As $[H^+]$ e PCO_2 indicam que a alcalose respiratória é dominante neste estágio.

Em todos os casos de superdose de salicilato, as concentrações plasmáticas de paracetamol devem ser mensuradas, uma vez que muitos analgésicos contêm aspirina e paracetamol. Nos estágios iniciais de intoxicação por paracetamol, e

quando o tratamento é efetivo, pacientes não apresentarão qualquer sinal ou sintoma.

Caso clínico 50

Muitos agentes cosméticos importados contêm chumbo. Não raramente, crianças irão ingerir, accidentalmente, estes agentes e muitas delas podem desenvolver intoxicação por chumbo. Faz-se apropriado, portanto, a medida de chumbo sanguíneo total e de níveis de protoporfirina eritrocítica.

Caso clínico 51

Alta concentração sérica de GT, por si só, não torna possível o diagnóstico de consumo abusivo de álcool. GT é induzida por uma série de agentes indutores de enzimas como fenitoína e fenobarbital, os quais este garoto estava tomando. Atualmente, não há um teste bioquímico definitivo para o consumo em excesso de álcool. No entanto, a combinação de uma concentração aumentada de GT e de urato com macrocitose é altamente sugestiva para ingestão excessiva de álcool.

A atividade de fosfatase alcalina de 520 U/L está inteiramente apropriada para um adolescente durante seu surto de crescimento puberal, e não deve ser tomada como indicativo de doença hepática.

Caso clínico 52

Hipoglicemia e cetoacidose diabética devem ser excluídas. A glicemia deve ser medida e a presença de cetonas na urina e no sangue deve ser checada. Hipoglicemia é mais provável e deve ser tratada com glicose intravenosa. É possível que a hipoglicemia, com ou sem intoxicação por álcool, pode ter levado o paciente a sofrer um acidente, o qual pode ter resultado na lesão na cabeça e no coma. Portanto, em adição ao monitoramento dos sinais vitais e da classificação do coma, deve-se buscar qualquer sinal superficial ou neurológico que sugira lesão na cabeça. É essencial que isso seja realizado mesmo que seja demonstrado que o paciente estava hipoglicêmico e se recuperou após a administração de glicose, uma vez que as complicações trazidas pela lesão na cabeça, como hematoma, podem não ser aparentes de imediato.

Caso clínico 53

A osmolalidade calculada para este garoto é aproximadamente 206 mmol/kg. Portanto, a lacuna osmolal é de aproximadamente 76 mmol/kg. Esta condição surgiu do quadro de hiperlipidemia grave, a qual causa pseudo-hiponatremia. Em casos de hiperlipidemia grave, os lipídeos em excesso ocupam uma maior fração do plasma sanguíneo, do que o observado normalmente, e a água uma menor fração. O sódio está distribuído apenas na fração aquosa e, na realidade, este paciente apresenta uma concentração plasmática de sódio adequada. No entanto,

muitos instrumentos que realizam medida de sódio não levam isso em consideração, e produzem resultados com baixos valores para concentração de sódio como artefatos.

Hipertrigliceridemia grave em uma criança pode ser causada por um decréscimo na atividade da lipase lipoproteica. Este quadro pode advir de defeitos genéticos na enzima ou em seu cofator, a apolipoproteína CII. A lipase lipoproteica é essencial para o catabolismo normal de quilomícrons e VLDLs.

Dois outros pontos notáveis sobre altos níveis de triglicerídeos são: (a) eles são um fator de risco para o desenvolvimento de pancreatite aguda; e (b) amostras lipídicas causam interferência analítica na medida de vários analitos comuns, incluindo amilase (e, por conseguinte, pode impedir a confirmação laboratorial de pancreatite aguda).

Caso clínico 54

Este paciente tem diabetes melito, o qual é, provavelmente, a causa de sua hiperlipidemia. Os níveis de γ GT deste paciente estão altos, o que pode advir da presença de gordura no fígado, um achado comum em diabéticos não insulino-dependentes. A alta concentração de γ GT também pode ser causada por ingestão excessiva de álcool, o que pode contribuir para sua hipertensão. No entanto, a combinação de diabetes melito, obesidade central e hipertensão pode sugerir resistência à insulina ou a chamada síndrome metabólica.

Detalhes do histórico familiar a respeito da doença cardíaca coronária devem ser obtidos. Xantonas tuberosas ou palmares devem ser investigadas e, se presentes, podem sugerir hiperlipidemia tipo III. Deve-se ainda estabelecer o genótipo de Apo E do paciente.

Este paciente deve ser tratado com medidas dietéticas. Particular atenção deve ser dada à ingestão de álcool. Doença hepática deve ser excluída, uma vez que sua presença poderia impedir o uso de metformina, um fármaco apropriado para o tratamento de diabetes, ou o uso de estatinas ou derivados de ácido fíbrico para tratamento da hiperlipidemia.

Caso clínico 55

A preocupação é se este paciente apresenta síndrome de Cushing advinda da produção ectópica (cancerosa) de ACTH. Este quadro é visto com mais frequência associado a câncer de pulmão. Como este câncer é geralmente muito agressivo, os pacientes desenvolvem características metabólicas da doença, afloradas em comparação a sinais físicos, os quais podem ser mínimos. Os níveis de ureia sérica e de eletrólitos, encontrados para este paciente, indicam que ele desenvolveu profunda alcalose hipocalêmica e intolerância à glicose. Estes sintomas podem ser atribuídos, em sua totalidade, ao hipercorticoidismo.

Cortisol também causa desgaste muscular que, combinado à hipocalemia, levará à fraqueza. Noctúria e poliúria podem causar profunda depleção de potássio.

A síndrome de Cushing pode ser confirmada pela realização de teste de supressão por dexametasona. Se houver suspeita de que os níveis ectópicos de ACTH são altos, os testes de supressão por baixa e alta dose devem ser realizados de trás para a frente. Medidas da saída urinária de cortisol irão confirmar a superprodução de cortisol. A concentração plasmática de ACTH do paciente deve estar grosseiramente elevada. Em casos como este, se o carcinoma de pulmão é confirmado radiologicamente e/ou por broncospia, o diagnóstico de produção ectópica de ACTH pode ser realizado sem confirmação bioquímica. Síndrome de Conn e outras condições em que surge hipocalemia associada à hiponatremia são muito raras.

Caso clínico 56

Embora o paciente não esteja clinicamente com icterícia, os altos níveis de fosfatase alcalina e γ GT, com modesto aumento de AST e ALT, sugerem colestase. Este quadro pode advir de cirrose hepática ou câncer afetando o fígado, ambos os quais poderiam ser diagnósticos prováveis neste caso. Congestão hepática resultante de insuficiência cardíaca explicaria os achados clínicos, mas a bioquímica da congestão é classicamente dominada por aumento de transaminases; colestase é apenas uma característica de menor grau. Este quadro é o oposto ao quadro em questão.

A medida do nível de AFP pode ser útil, uma vez que este é um bom marcador para carcinoma hepatocelular, que também deve ser considerado como um diagnóstico possível neste caso. Os fatores mais comuns de predisposição a carcinoma hepatocelular são a cirrose alcoólica, em países do Ocidente, e hepatite B, em países em desenvolvimento.

Caso clínico 57

O nível de PTH plasmático do paciente deve ser mensurado e, se aumentado, deve ser feito um diagnóstico de hiperparatiroidismo primário. No entanto, hiperparatiroidismo com cálcio sérico de 2,8 mmol/L é geralmente assintomático e, portanto, deve ser investigada outra causa para hipertensão, enxaqueca e ansiedade. Se os sintomas forem periódicos, isso pode sugerir a possibilidade de feocromocitoma, o qual está associado a hiperparatiroidismo em famílias com NEM. Deve-se medir as catecolaminas urinárias do paciente e, se o diagnóstico for confirmado, é importante que outros membros da família sejam avaliados quanto à presença de hiperparatiroidismo e feocromocitoma.

Caso clínico 58

Dor aguda e intensa na articulação metatarsofalângica é um sinal clássico de

gota. O nível de urato sérico está geralmente elevado em casos de gota, porém apenas uma minoria dos pacientes com hiperuricemias desenvolve gota e, frequentemente, pacientes com gota aguda podem apresentar níveis normais de urato sérico. A ocorrência de febre seria compatível com artrite séptica. A articulação deve ser aspirada e, adicionalmente, deve-se procurar por cristais de urato que possam confirmar o diagnóstico de gota. Parte do aspirado deve ser encaminhado ao laboratório de análise microbiológica para excluir a possibilidade de infecção.

Caso clínico 59

O maior aumento relativo observado em CK e LDH, com relação à AST e ALT, indica que os músculos são o principal tecido contribuindo para a elevação dos níveis séricos de atividade enzimática. Células musculares contêm apenas uma pequena quantidade de ALT, ao passo que AST e LDH são encontradas no músculo, fígado e eritrócitos. Portanto, os tecidos que podem contribuir para a atividade enzimática sérica observada incluem músculo (esquelético e cardíaco), fígado e eritrócitos.

Pode-se determinar se o músculo cardíaco está envolvido na resposta por meio da medida de troponina T ou I. Se o fígado estiver envolvido, o nível de γ GT sérica estará aumentado, uma vez que este é um dos indicadores mais sensíveis de doença hepática. Embora o estudo das isoenzimas LDH possa ajudar a identificar danos eritrocíticos como possíveis fontes de LDH e AST, pode ser mais útil a busca por evidências de hemólise, como, por exemplo, reticulocitose e ausência ou baixa haptoglobina.

Caso clínico 60

Frequentemente, pessoas idosas que vivem sozinhas têm uma dieta inadequada. Isso é verdade, em particular, para homens que não têm o hábito de cozinhar para si. Este paciente pode apresentar uma série de deficiências de micronutrientes, mas, agudamente, a mais importante delas é possivelmente a deficiência de tiamina. Esta deficiência pode ser detectada demonstrando-se, *in vitro*, aumento no percentual de ativação de transcetolase pela adição de tiamina, ou ainda pela medida de tiamina pirofosfatase nos eritrócitos. Em geral, esses exames não estão disponíveis em situações agudas e os pacientes são tratados, na maioria das vezes, empiricamente com complexos multivitamínicos. Quando há suspeita de deficiência de micronutrientes, o diagnóstico será confirmado apenas se uma amostra for coletada antes da suplementação do paciente.

Caso clínico 61

Esta mulher deveria ser avaliada por amniocentese com medida de bilirrubina no líquido amniótico. Na incompatibilidade do tipo rhesus, a concentração de

bilirrubina é aumentada no líquido amniótico como resultado da destruição de células vermelhas do feto pelos anticorpos maternos.

Caso clínico 62

Neste caso, pré-eclâmpsia é o diagnóstico mais provável. O teste local mais adequado seria albuminúria. Os exames bioquímicos a serem realizados para esta paciente são:

- *Urato sérico*, um indicador sensível para pré-eclâmpsia.
- *Ureia sérica e eletrólitos*, uma vez que a paciente pode desenvolver insuficiência renal.
- *Albumina sérica e testes de função hepática*, a fim de se detectar doença hepática.

Caso clínico 63

Nenhuma outra investigação é necessária, porém os pais devem ser tranquilizados de que sua filha não tem hipotireoidismo congênito.

Mais de 99% das crianças com 6 dias de idade irão apresentar $TSH < 10 \text{ mU/L}$, ao passo que a maior parte dos pacientes com hipotireoidismo congênito têm $TSH > 100 \text{ mU/L}$. Bebês com TSH sanguíneo entre 15 e 40 mU/L , em seu primeiro teste, são considerados apresentando resultados equivocados. Se uma segunda amostra apresentar resultado normal (e geralmente é o caso), investigações adicionais não são necessárias.

Caso clínico 64

Deve-se avaliar o estado de gases no sangue deste bebê, uma vez que há risco de desenvolvimento de síndrome da angústia respiratória. Tendo em vista o histórico materno, peso e idade gestacional, a paciente recém-nascida pode ser hipoglicêmica e, portanto, sua glicemia deve ser medida. Hipocalcemia é outra possibilidade a ser considerada, por conseguinte, o cálcio sérico deve ser medido.

O volume sanguíneo em neonatos é pequeno e, no presente caso, pode ser menor que 100 mL. Portanto, é muito importante coletar o mínimo de sangue possível de recém-nascidos, uma vez que eles podem se tornar anêmicos se um grande número de exames for realizado.

6 Recursos on-line

83 Recursos on-line

A internet é um recurso notável e seu valor como ferramenta educacional não pode ser subestimado. No entanto, também é um assunto altamente dinâmico, com um ar distinto de “aqui, hoje e amanhã”. Na seleção de sites úteis para essas páginas, nós nos concentramos em locais bem estabelecidos que, com toda a probabilidade, ainda serão acessíveis durante a vida desta edição. Há muitos outros sites com informações de suporte e complementação àquelas contidas neste livro, e o leitor é instigado a acessá-los por meio de buscas de rotina. Vale lembrar que nosso tema contém vários pseudônimos – Bioquímica Clínica, Química Clínica, Patologia Clínica ou simplesmente Patologia. Ao realizar uma busca geral, deve-se utilizar mais de um desses termos, a fim de se obter o resultado esperado. Como o termo Química Clínica é o mais utilizado nos Estados Unidos, sua busca provê o maior número de resultados (47,5 milhões frente a 19 milhões para Bioquímica Clínica). Curiosamente, o número de resultados para essas buscas aumentaram 10 vezes desde nossa última edição. Muitas universidades no mundo têm páginas específicas dedicadas a casos clínicos e a tutoriais de trabalho relacionados com Bioquímica Clínica, os quais podem ser úteis aos leitores deste livro. Eventualmente, conjuntos completos de *slides* e palestras estão disponíveis; no entanto, estes são mais procurados quando recentes, uma vez que são particularmente susceptíveis à desativação. Boa procura!

Interação com os autores

<http://www.facebook.com/ClinicalBiochemistry>

Este site é mantido pelos autores e contém casos de estudo adicionais em Bioquímica Clínica, juntamente com comentários e links para artigos e sites relevantes. Junte-se a nós no Facebook e sinta-se à vontade para fazer perguntas e comentários diretamente.

Principais revistas

<http://www.clinchem.org/>

Clinical Chemistry é a revista mais citada nas áreas de química clínica, patologia clínica (ou anatômica), química analítica e nas subespecialidades como medicina da transfusão e microbiologia clínica. Esta revista, de tiragem mensal, publica

contribuições, experimentais ou teóricas, concernentes a matérias ou princípios, técnicas de diagnóstico analítico e molecular, instrumentação, processamento de dados, estatística para análise de dados, investigações clínicas nas quais a química teve um papel fundamental ou estudos químicos de doenças humanas, com animais de laboratório.

<http://www.elsevier.com/locate/clinbiochem> *Clinical Biochemistry* publica artigos relacionados com a aplicação de biologia molecular, biologia, bioquímica, química e imunologia à investigação clínica e diagnóstico, terapia e monitoramento de doenças humanas.

<http://www.acb.rsmjournals.com/> *Annals of Clinical Biochemistry* é a revista oficial da *Association for Clinical Biochemistry*, editada em colaboração com Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie, com a Japan Society of Clinical Chemistry e com a Australian Association of Clinical Biochemists. Sendo uma das mais importantes revistas nesta área, publica artigos referenciados que contribuem para o conhecimento existente em todas as subáreas da Bioquímica Clínica, especialmente aquelas concernentes ao entendimento, diagnóstico e tratamento de doenças humanas.

Principais órgãos profissionais

<http://www.aacc.org/>

A *American Association for Clinical Chemistry* (AACC) é uma associação científica/médica internacional de profissionais de laboratórios clínicos, físicos, cientistas e outros indivíduos envolvidos em Química Clínica e disciplinas relacionadas. Fundada em 1948, a sociedade já é constituída de mais de 8.000 membros e está sediada em Washington/DC.

<http://www.acb.org.uk/>

A *Association of Clinical Biochemistry* (ACB) foi fundada em 1953, e é uma das associações mais antigas do mundo. Trata-se de um corpo de profissionais dedicados à prática e promoção da ciência clínica, sendo sediada no Reino Unido. A ABC é constituída de membros médicos e outros profissionais da maioria dos laboratórios da área de saúde, em muitos departamentos de universidades e da indústria. A ligação entre os membros desta associação leva a frutíferos relacionamentos com a indústria de diagnóstico clínico. A ABC promove a articulação e é consultada por muitas organizações nacionais e internacionais em assuntos relacionados com Bioquímica Clínica.

<http://www.ifcc.org/>

A missão declarada da *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) é tornar-se a organização líder no mundo na área de

Sites gerais

<http://labtestsonline.org/>

Lab Tests Online foi projetado para ajudar pacientes e familiares a entender os vários testes clínicos laboratoriais que fazem parte dos cuidados de rotina, diagnóstico e tratamento de um grande número de condições e doenças. Para os profissionais de saúde, este site pode ser útil como ferramenta de referência ou como fonte de atualização a respeito dos avanços na ciência laboratorial. O conteúdo está disponível em inglês, espanhol e alemão.

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/laboratorytests.html>

Este site do *National Institute of Health*, nos Estados Unidos, é direcionado a pacientes e contém uma lista de links de outros sites, também orientados a pacientes, para explicação das aplicações e interpretação dos testes laboratoriais.

<http://www.endotext.org>

Este portal provê acesso a vários outros sites que contêm material em endocrinologia e medicina metabólica.

<http://www.merkmanuals.com/professional/index.html>

Esta é uma fonte conveniente de informações básicas e avançadas a respeito de uma variedade de distúrbios endócrinos, fluídicos, eletrolíticos e ácido-base. É um portal bastante organizado e de fácil navegação.

<http://www.lipidononline.org/>

Este site fornece fontes atualizadas para clínicos e acadêmicos que lidam com arteriosclerose e suas consequências. Conjuntos completos de slides, desenvolvidos pelo *Baylor College of Medicine* em Houston/Texas, estão disponíveis para esta área.

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1985/brown-lecture.html

Este site contém um link para o vídeo da palestra do Nobel Michael S. Brown, na qual ele conta a história da descoberta da endocitose mediada por receptor e do defeito molecular na hipercolesterolemia familiar, e descreve a saga científica que o levou ao Prêmio Nobel em Medicina/Fisiologia em 1985.

<http://ghr.nlm.nih.gov/>

A *Genetics Home Reference* da *National Library of Medicine*, nos Estados Unidos, é um site útil que fornece uma gama de informações a respeito de doenças genéticas humanas. Embora seja projetado para o público em geral, é também uma fonte útil para profissionais.

<http://Genomics.energy.gov/>

Este *link* provê acesso a uma gama de fontes relacionadas com pesquisas atuais em genética, incluindo informação sobre o *site* do Projeto Genoma Humano, o qual hospeda uma série de *links* educacionais úteis.

<http://www.hoslink.com/plhome.htm>

Este *site* australiano se descreve como um portal fonte para médicos e profissionais biomédicos. Apresenta seções ilustradas de achados laboratoriais em diferentes estágios de doenças arranjados em sistemas.

<http://www.pathmax.com/main.html>

Este é um portal americano útil que cobre todos os aspectos de patologia e serve como um *link* para numerosos *sites* relevantes no assunto. Clicando no *link* Chemistry/Lab Mgmt, você é direcionado a uma lista de *sites* potencialmente úteis.

<http://oldsite.aacb.asn.au/web/Education/NITTYs>

Na busca por tópicos mais avançados, um *site* muito útil é fornecido pela *Australasian Association of Clinical Biochemists*, no qual há arquivos de NITTYs (um acrônimo para “ainda não disponível em livros-texto”). O *site* contém *links* para uma ampla gama de apresentações de vídeo e *slides*, com duração de aproximadamente 10 minutos, a respeito de tópicos selecionados, curtos, diretos e atualmente relevantes.

<http://www.metbio.net/metbioTraining.asp>

Este é o portal da *National Metabolic Biochemistry Network* e contém muitas informações relevantes, incluindo um conjunto de relatos de casos – a maioria a respeito de erros inatos do metabolismo.

História

<http://www.clinchem.org/cgi/collection/Hist?page=1>

Esta página estabelecida pela revista *Clinical Chemistry* fornece acesso a uma gama de artigos interessantes que tratam de diferentes aspectos da história da Bioquímica Clínica. Vale ressaltar que, no mesmo *site*, é possível encontrar *links* para estudos de caso relacionados com os artigos, os quais estavam em construção no desenvolvimento desta edição.

Carreiras em bioquímica clínica

<http://www.acb.org.uk/site/clinscicarrers.asp>

Esta seção do portal da *Association of Clinical Biochemists* contém alguns apontamentos úteis para aqueles que consideram entrar na carreira de ciência clínica. O *site* contém vários *links* úteis para uma visão sobre a carreira de um bioquímico clínico.

<http://www.rcpath.org/index.asp?PageID=411>

Esta página do portal do *Royal College of Pathologists* contém uma descrição muito útil, escrita pelo Dr. Willian Marshall, da carreira de Patologia Clínica. Há também uma série de *links* para programas de treinamento para médicos e bacharéis interessados na carreira de Bioquímica Clínica.